UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1974 – Thèse n° 357

Hypoglycémies pancréatiques : Nésidioblastomes et Hyperplasies langerhansiennes insulino-sécrétants

(A propos de 5 observations)

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mercredi 20 novembre 1974

Alain ANDRIEUX
né le 31 août 1947 à Saint-Denis (Seine-Saint-Denis)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. L.P.DOUTRE	Professeur.....	Président
M. J. AUBERTIN	Professeur	
M. J. BEYLOT	Agrégé.....	Juges
M. J.-Y. LACUT	Agrégé	

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire – BORDEAUX
Tél. (56) 91.12.59

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547324_0013

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1974 – Thèse n° 357

Hypoglycémies pancréatiques : Nésidioblastomes et Hyperplasies langerhansiennes insulino-sécrétants

(A propos de 5 observations)

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mercredi 20 novembre 1974

Alain ANDRIEUX
né le 31 août 1947 à Saint-Denis (Seine-Saint-Denis)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. L.P.DOUTRE	Professeur.....	Président
M. J. AUBERTIN	Professeur	Juges
M. J. BEYLOT	Agrégé.....	
M. J.-Y. LACUT	Agrégé	

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire – BORDEAUX
Tél. (56) 91.12.59

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MARIE-JEANNE, mon épouse

Quand on connaît l'amour, l'intelligence et la foi qui t'animent, c'est un bonheur inestimable de vivre près de toi.
Puisse ce modeste travail te dire comme mon attachement pour toi est sans bornes.
Sans ton affection, rien n'aurait eu le même visage.

A XAVIER, notre fils,

avec toute ma tendresse.

A MON PERE

Il y a au monde quelque chose qui vaut mieux que tout : c'est le dévouement de soi. Ton existence en témoigne largement.
Mon plus grand désir est de toujours mériter ta fierté.

A MA MERE

Tu t'es sacrifiée pour moi sans ménager ta peine. Aussi je te dédie tout particulièrement ce travail.
Qu'il soit la récompense de tes encouragements et de ton infinie tendresse.

A MES GRAND'PARENTS

Que ce modeste ouvrage soit le témoignage de ma filiale reconnaissance.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES BEAUX-PARENTS

Vous m'avez accepté comme votre fils. Qu'il me soit donné ici l'occasion de vous exprimer toute mon affection.

A LOUISETTE, ANNE-MARIE, BERNARD et JOSEPH,

de tout mon cœur, en reconnaissance des encouragements que vous avez toujours su m'apporter.

A TOUTE MA BELLE-FAMILLE

A GABRIEL

En souvenir de cette longue route parcourue joyeusement ensemble.
Nos destinées semblent devoir s'écarter l'une de l'autre mais notre passion commune pour la médecine confond nos pensées.

A Messieurs les Docteur MALAGNAS et PACOU

En remerciement de l'accueil qu'ils m'ont toujours réservé et de l'aide qu'ils m'ont apportée.
Avec mes plus sincères amitiés.

A TOUS MES AMIS

du Centre Hospitalier de BAYONNE

Au Docteur X. MAURIN

Chirurgien Chef de Service à l'Hôpital de Bayonne

L'étendue de vos connaissances chirurgicales allant de pair avec une très grande simplicité ont toujours forcé mon admiration. Travailler sous votre autorité a toujours été pour moi un réel plaisir. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse admiration.

Aux Docteurs GRENIER, LESCA, MERILLON

Qui m'ont initié aux premiers rudiments de la médecine clinique.

A MES AMIS INTERNES

A TOUT LE PERSONNEL

du Service de Chirurgie II
du Bloc opératoire et des Admissions

A Andrée, Bernadette et Régine

Avec toutes mes amitiés.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J.Y. LACUT

Maître de Conférences agrégé de Pathologie infectieuse
Médecin des Hôpitaux

Nous avons apprécié la qualité de votre enseignement et votre respect des malades.
Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil et c'est pour nous un réel plaisir de vous voir siéger aujourd'hui au Jury de notre Thèse.
Nous sommes fier de pouvoir vous témoigner ici l'expression de notre vive gratitude.

Monsieur le Docteur J. BEYLOT

Maître de Conférences agrégé de Médecine interne
Médecin des Hôpitaux

Votre sens clinique, votre ouverture d'esprit et votre enthousiasme ont toujours suscité notre admiration.
Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce Jury.

Monsieur le Professeur J. AUBERTIN

Professeur de Clinique médicale
et des Maladies infectieuses
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Docteur ès Sciences

Tout au long des années au cours desquelles nous avons pu bénéficier de votre approche, nous avons apprécié la qualité de votre enseignement, votre sens de la rigueur et votre immense culture.
Nous vous remercions de bien vouloir juger ce travail et nous vous prions de croire à notre profonde reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur L.P. DOUTRE

Professeur de Clinique chirurgicale A
Membre de l'Académie de Chirurgie
Chirurgien des Hôpitaux, Chef de Service
Licencié ès Sciences
Officier des Palmes académiques

Tout au long de ce travail comme au cours de nos études, vous nous avez toujours accueilli avec la plus grande simplicité pour mieux nous encourager.
Votre humanisme, votre intelligence et surtout votre sens de la clarté nous ont toujours séduit.
Vos qualités de médecin et d'homme resteront à jamais un exemple pour nous. Le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse est pour nous l'occasion de vous assurer de notre profonde admiration.
Puisse ce travail que vous avez inspiré, ne pas vous décevoir.

HYPOGLYCEMIES PANCREATIQUES :

NESIDIOBLASTOMES ET HYPERPLASIES LANGERHANSIENNES INSULINO-SECRETANTS

(A PROPOS DE 5 OBSERVATIONS)

P L A N

1ère PARTIE : GENERALITES

I - INTRODUCTION

II - RAPPEL HISTORIQUE

1 - ETAPES DE LA DECOUVERTE DE LA PHYSIOLOGIE DU PANCREAS ENDOCRINE

2 - GRANDES ETAPES DE LA PATHOLOGIE DES ILOTS DE LANGERHANS

3 - PRINCIPAUX TRAVAUX FRANÇAIS

4 - ACQUISITIONS ET PROGRES RECENTS

III - RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES

1 - SCHEMA ANATOMIQUE DU PANCREAS

2 - STRUCTURE DES ILOTS DE LANGERHANS

3 - BREF RAPPEL DE LA GLYCOREGULATION

A - SOURCES DE GLUCOSE
1- Au moment des repas
2- En dehors des repas

B - UTILISATION DU GLUCOSE

C - PRINCIPAUX EFFECTEURS
1 - Hypoglycémiants
2 - Hyperglycémiants

IV - CADRE NOSOLOGIQUE DES HYPOGLYCEMIES ORGANIQUES D'ORIGINE PANCREATIQUE

1 - NOSOLOGIE

2 - TERMINOLOGIE

2ème PARTIE : OBSERVATIONS CLINIQUES

Mme LAG...
Mme LAC...
Mme BER...
Mme BRA...
Mme LEC...

3ème PARTIE : TUMEURS LANGERHANSIENNES

I - ETIOLOGIE -DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1 - FREQUENCE

2 - SEXE

3 - AGE

4 - FACTEURS FAVORISANTS

II - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1 - CARACTERES GENERAUX

A - LE NOMBRE

B - LA TAILLE

C - LA LOCALISATION

2 - ETUDE MACROSCOPIQUE ET HISTOLOGIQUES

A - CARCINOMES

B - ADENOMES

1 - Macrosopie

2 - Histologie

**Aspect massif*

**Aspect en rosettes*

**Aspect trabéculaire*

C - LIMITES DES DONNEES HISTOLOGIQUES
(tumeurs suspectes)

D - ETUDE DU PARENCHYME EXTRA-TUMORAL
1 - Altération du tissu exocrine
2 - Altération du tissu endocrine
3 - Etude ultra-structurale

III - ETUDE CLINIQUE : DIAGNOSTIC DE PRESOMPTION

1 - PHYSIOPATHOLOGIE

A - ATTEINTE DU SNC

B - REACTIONS HORMONALES SECONDAIRES
1 - Activation du système réticulaire bulbaire
a) Stimulation sympathique
b) Stimulation para-sympathique
2 - Activation de l'hypothalamus

C - CONSEQUENCES

2 - SIGNES MINEURS D'HYPOGLYCEMIE

A - SIGNES GENERAUX

B - SIGNES DIGESTIFS

C - SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

D - SIGNES NEUROSENSORIELS

E - AUTRES TROUBLES MINEURS

3 - SIGNES MAJEURS D'HYPOGLYCEMIE

A - MANIFESTATIONS PAROXYSTIQUES
1 - Troubles psychiatriques
a) Confusion mentale
b) Hallucinations
c) Activité psycho-motrice
d) Etats dépressifs

2 - Troubles neurologiques
a) Crises convulsives
b) Troubles moteurs
c) Troubles sensitifs
d) Troubles sensoriels
e) Signes neurologiques divers

3 - Coma hypoglycémique

B - MANIFESTATIONS PERMANENTES
1 - Les amyotrophies
a) Amyotrophies neurogènes
b) "Myosite atrophique"
2 - Les états psychiatriques
a) Etats névrotiques mineurs
b) Délires chroniques
c) Etats démentiels
3 - Autres troubles neurologiques
4 - Troubles endocriniens

C - L'ELECTROENCEPHALOGRAMME

4 - ARGUMENTS CLINIQUES EVOQUANT LES TUMEURS LANGERHANSIENNES

A - APPARITION DES SIGNES CLINIQUES
1 - Horaire des accidents
2 - Effort physique
3 - Signes prémonitoires de début de crise

B - EVOLUTION CLASSIQUE DES S.C.

C - TEST THERAPEUTIQUE ET TRIADE DE WHIPPLE
1 - Le test thérapeutique
2 - La triade de Whipple

D - DONNEES CLINIQUES FOURNIES PAR L'EXAMEN (en dehors des crises)

IV - ETUDE BIOLOGIQUE

1 - LES EPREUVES STATIQUES

A - DOSAGES DE LA GLYCEMIE
1 - Méthodes de dosage et résultats normaux
2 - Résultats pathologiques
a) Glycémie à jeun
b) Glycémie pendant les accidents
c) Cycle nycthéméral
d) Enregistrement continu
3 - Sensibilité par le jeûne
a) Régime de CONN
b) Epreuves de jeûne absolu

B - DOSAGE DE L'INSULINE
1 - Méthodes de dosage
a) Méthodes biologiques
b) Méthodes immunologiques

2 - Résultats
a) Insulinémie à jeun
b) Pendant les accidents
c) Conclusions

C - DOSAGE DE LA PRO-INSULINE

2 - TESTS DYNAMIQUES

A - EPREUVES D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE
1 - HPO par voie orale
a) Technique
b) Résultats normaux
c) Dans les T.L.

2 - HP par voie I.V.

B - TEST AU TOLBUTAMIDE
a) Technique
b) Résultats normaux
c) Dans les T.L.
d) En conclusion

C - TESTS AUX ACIDES AMINES
1 - Epreuve de la L. leucine
a) Situation
b) Technique
c) Résultats

2 - Epreuve à l'arginine
a) Matériel et méthodes
b) Résultats
c) Conclusions

3 - AUTRES EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

A - EPREUVES STATIQUES MINEURES
1 - Dosage au glucagon
2 - Dosage de la STH
3 - Dosage des AGL

B - TESTS DYNAMIQUES MINEURS
1 - Test au glucagon
2 - Test à l'insuline
3 - Test au chlorpropamide
4 - Autres tests

V - ETUDE RADIOLOGIQUE

1 - METHODES INDIRECTES

A - TGD ET DUODENOGRAPHIE HYPOTONIQUE

B - SPLENOPORTOGRAPHIE

C - WIRSUNGOGRAPHIE

2 - METHODES DIRECTES

A - ABDOMEN SANS PREPARATION

B - STRATIGRAPHIE AXIALE TRANSVERSE

C - SCINTIGRAPHIE PANCREATIQUE

1 - Principes et méthodes

a) Choix du marqueur

b) Technique

d) Interprétation

2 - Résultats

D - ARTERIOGRAPHIE

1 - Principe et méthodes

2 - Résultats

a) Images de la tumeur

*T. artériel

*T. artériolaire

*T. capillaire

*T. veineux

b) Images métastatiques

3 - Conclusions

a) Revue littérature

b) Limites

VI - DIAGNOSTIC

1 - CONDUITE DU DIAGNOSTIC POSITIF

A - L'HYPOGLYCEMIE EXISTE

B - CETTE HYPOGLYCEMIE POSSEDE UN CARACTERE ORGANIQUE

C - ELLE EST PROBABLEMENT D'ORIGINE PANCREATIQUE

D - LOCALISATION

2 - ELEMENTS DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A - DIAGNOSCTIC DU COMA HYPOGLYCEMIQUE

B - LES AUTRES AFFECTIONS PANCREATIQUES

C - *LES TUMEURS EXTRA-PANCREATIQUES*
1 - Tumeurs mésenchymateuses
2 - L'hépatome
3 - Tumeurs cortico-surrénaliennes

D - *AUTRES HYPOGLYCEMIES ORGANIQUES*
1 - Insuffisance ante-hypophysaire
2 - Insuffisance cortico-surrénalienne
3 - Insuffisance en glucagon
4 - Autres déficits endocriniens
5 - Hypoglycémie d'origine hépatique

E - *HYPOGLYCEMIES DES DIABETIQUES*

F - *HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES*

G - *HYPOGLYCEMIES DE L'ENFANT*

H - *HYPOGLYCEMIES IDIOPATHIQUES*

VII - FORMES CLINIQUES

1 - SELON LE TYPE DE LA TUMEUR

2 - SELON L'AGE
A - *CHEZ L'ENFANT*
Syndrome de B.W.

B - *CHEZ LE VIEILLARD*

3 - SELON LES ASSOCIATIONS
A - *A D'AUTRES TUMEURS*
1 - Polyadénomatose
2 - Autres associations tumorales

B - *A D'AUTRES ETATS PATHOLOGIQUES*
1 - Diabète
2 - Grossesse

VIII - TRAITEMENT

1 - TRAITEMENT CHIRURGICAL
A - *PREPARATION A L'INTERVENTION*

B - *LE TEMPS EXPLORATEUR*

C - *RESULTATS*
1 - Carcinomes
2 - Adénomes

a) Tumeur palpable
*Corporeo caudale
*Céphalique
b) Tumeur non palpable

D - REVUE DE LA LITTERATURE
a) Léger et Coll.
b) Laroche

2 - TRAITEMENT MEDICAL

A - TRAITEMENT DE L'EPISODE HYPOGLYCEMIQUE-AIGU

D - DIETETIQUE

C - LE DIAZOXIDE
1 - Historique
2 - Mode d'action
3 - Résultats
4 - Posologie - efficacité
5 - Effets secondaires

D - LA STREPTOZOTOCINE
1 - Historique
2 - Mode d'action
3 - Résultats - efficacité
4 - Posologie - mode d'emploi
5 - Effets secondaires - toxicité

E - AUTRES THERAPEUTIQUES
1 - corticoïdes
2 - Le glucagon zinc retard
3 - Autres

IX - EVOLUTION APRES TRAITEMENTS

1 - LES SUITES OPERATOIRES

A - MORTALITE OPERATOIRE

B - COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES
1 - Diabète transitoire
2 - Complications locales
a) Fistules
b) Collections
c) Pancréatite
d) Cystéatonécrose
e) Autres

C - COMPLICATIONS GENERALES

2 - PRONOSTIC, EVOLUTION LOINTAINE

4ème PARTIE : HYPERPLASIE LANGERHANSIENNE

1 - ETIOLOGIE

A - PANCREATITE CHRONIQUE

B - LITHIASE PANCREATIQUE

C - AUTRES CAUSES

2 - TABLEAU CLINIQUE

3 - TRAITEMENT

A - DE LA CAUSE

B - DE L'HYPERPLASIE

4 - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

5 - PATHOGENIE

CONCLUSION GENERALE

*

PREMIERE PARTIE :

G E N E R A L I T E S

I - INTRODUCTION

Vue sous l'angle de la pathologie, l'Hypoglycémie est un syndrome qui peut être défini par la *baisse du taux du glucose sanguin au-dessous des valeurs normales*. Il y a là une marge d'imprécision car la limite inférieure des valeurs normales est difficile à tracer : nous y reviendrons.

Les causes de ce syndrome peuvent être multiples. Seule, l'étiologie pancréatique nous retiendra ici : rare, mais non exceptionnelle, elle a soulevé au cours des dix dernières années un intérêt croissant et provoqué de nombreuses publications. Il faut y voir la possibilité, grâce à des procédés modernes, d'obtenir un diagnostic précis permettant de sauver la vie de sujets exposés à des accidents graves.

En effet, les problèmes posés par ce sujet sont complexes :

- *Sur le plan clinique*, le tableau clinique est souvent polymorphe rendant le diagnostic positif délicat, même avec les progrès réalisés ces dernières années dans les moyens d'exploration.

- *Sur le plan anatomique* les difficultés de localisation et surtout d'interprétation des lésions pancréatiques responsables d'hypoglycémie sont considérables.

- *Sur le plan thérapeutique*, enfin, les possibilités adaptées à chaque cas sont nombreuses.

II - RAPPEL HISTORIQUE

---

1 - ETAPES DANS LA DECOUVERTE DE LA PHYSIOLOGIE DU PANCREAS ENDOCRINE

• En 1869, Paul LANGERHANS, étudiant en Médecine à l'Université de Berlin démontre pour la première fois dans sa thèse l'existence au sein du pancréas d'îlots particuliers ayant des affinités tinctoriales propres.

• En 1893, LAGUESSE rattache le nom de Langerhans à ces îlots et évoque leur fonction endocrinienne possible.

• Peu après, ARNAZON et VAILLARD, puis SOBELOW et SCHULTZE démontrent l'origine endocrinienne de ces îlots : si la pancréatectomie provoque un diabète sévère chez l'animal, la ligature des canaux pancréatiques ne possède pas d'effets sur la régulation du métabolisme glucidique.

• En 1907, LANE isole microscopiquement deux sortes de cellules langerhansiennes : alpha et beta selon leurs affinités tinctoriales et leur solubilité dans l'alcool.

• Enfin, en 1922, à la suite de célèbres expériences sur le chien, BANTING et BEST découvrent l'insuline.

2 - GRANDES ETAPES DE LA PATHOLOGIE DES ILOTS DE LANGERHANS

Parallèlement à ces découvertes physiologiques s'est étendue l'étude de la pathologie des îlots de Langerhans (auteurs Anglo-Saxons surtout).

• NEVE (en 1891) et surtout NICCHOLS (1902) firent les premières descriptions de tumeurs du pancréas endocrines à partir d'autopsies.

• HERXHEIMER introduit la notion d'hyperplasie langerhansienne non tumorale.

• En 1922, FLETCHER et CAMPBELL décrivent les principaux symptômes de l'hypoglycémie.

• HARRIS en 1924 rattache, à la suite de quatre observations, certaines hypoglycémies à un hyper-fonctionnement insulaire (première notion "d'hyper-insulinisine").

• 1927 - Première observation d'hypoglycémie par carcinome langerhansien avec intervention, mort et autopsie par WILDER puis MAYO.

• 1928 - Première observation d'hypoglycémie spontanée d'origine pancréatique, mais sans tumeur, et traitée par résection pancréatique partielle.

• 1929 - Première adénectomie curatrice la même année par HOWLAND, CAMPBELL, MALTBY et ROBINSON, bientôt suivis par GRAHAM (qui obtient la première guérison).

• En 1935, WHIPPLE publie ses travaux à partir de 30 observations et individualise la triade qui portera son nom.

A partir de cette période, les publications et les statistiques vont se faire de plus en plus nombreuses. Citons celles de :

- HOWARD : 393 cas en 1950
- BREIDALH et PRIESTLEY en 1956
- MOSS et RHOADS : 549 cas en 1958.

Grâce à une meilleure connaissance du syndrome la progression ne fera que s'accentuer.

3 - PRINCIPAUX TRAVAUX FRANCAIS

- En France, les premiers cas signalés sont ceux de HAMANT (Nancy) en 1942 et de BROCQ et GARCIN (1ère exérèse et réintervention 2 ans plus tard avec mise en évidence de métastases hépatiques).

- MALLET-GUY met au point à la même époque une technique chirurgicale de pancréatectomie.

- En 1947 paraît le traité de SENDRAILH sur l'hyperinsulinisine. A la même époque, BOUDIN étudie les troubles neurologiques de l'hypoglycémie.

- Puis, sous l'impulsion de l'Ecole parisienne (Pr. LEGER, Pr. DEROT et leurs équipes) et de l'Ecole lyonnaise (Pr. PLAUCHU) de très nombreux travaux feront le point sur ce sujet.

- Citons les thèses de MAILLET (1943),LEVI (1960), RAUTUREAU (1965), GAUTHIER (1966), HUGUET (1966), LAURENT (1967), FLOQUET (1967).

- LAURENT et DEBRY recensent en 1968, 850 cas de tumeurs langerhansiennes. DEROT, ASSAN, RATHERY et ROSSELIN, à propos de 20 cas retracent l'étude clinique et biologique des hypoglycémies pancréatiques à l'occasion des Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu.

- Dès lors les travaux et publications ne cesseront de s'accroître. On peut, aujourd'hui, évaluer à environ 1500 le nombre de cas d'hypoglycémie pancréatique organique publiés.

4 - ACQUISITIONS ET PROGRES RECENTS

L'histologie et l'anatomo-pathologie du pancréas endocrine sont mieux connues depuis les études en microscopie électronique de THIERY et BADER.

De 1956 à 1966, les méthodes d'explorations du métabolisme des glucides s'enrichissent grâce aux travaux de FAJANS et CONN (1959) suivant une idée de UNGER et MADISON (test au Tolbutamide). De même ceux de YALOW et BERSON (1960) qui mettent au point une méthode radio-immunologique de dosage de l'insuline ; méthode perfectionnée par SAMOLS et MARKS (1963).

En 1963, Olle OLSSON pratique la première artériographie du tronc coeliaque mettant en évidence un insulinome. HERNANDEZ perfectionne cet examen en provoquant un double cathétérisme simultané du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure.

A la même époque LEVRAT et BRETTE mettent au point une technique de stratigraphie axiale transverse.

L. LEGER, PATEL et BORIES AZEAU perfectionnent les techniques chirurgicales de MALLET-GUY.

En 1962, RUBIN découvre le diazoxide. Deux ans plus tard, DRASH publiera la première observation clinique d'un enfant de 4 ans atteint d'hypoglycémie organique traitée avec succès par le diazoxide. C'est grâce aux travaux de LOUBATIERES que l'on connaît mieux, aujourd'hui, le mécanisme d'action de cette drogue.

Enfin HERR en 1966 synthétise la streptozotocine et c'est MURRAY-LYON qui publiera la première série d'observations cliniques de malades traités par streptozotocine.

III - RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES

---

1 - SCHEMA ANATOMIQUE DU PANCREAS

Ce rappel nous paraît indispensable pour mieux comprendre ultérieurement les difficultés de la chirurgie des hypoglycémies organiques pancréatiques.

Allongé transversalement contre la paroi postérieure de la cavité abdominale, le pancréas présente à décrire trois parties :

- *La tête*, développée dans le mésoduodénum qui s'accole au péritoine pariétal postérieur primitif pour former le fascia de Treitz. Elle est en rapport étroit avec le duodénum et la terminaison des voies biliaires.

- *La région isthmo corporéale*, plaquée contre le rachis, entourée d'éléments vasculaires artériels et nerveux.

- *La queue*, accolée au péritoine primitif par le fascia de Toldt rétro-pancréatique, en rapport surtour avec le pédicule splénique.

Le pancréas est un organe richement vascularisé.

Ses artères proviennent de deux troncs principaux : le tronc coeliaque et l'artère mésentérique supérieure, tous deux issus de l'aorte. Le réseau veineux se jette à la fois dans le tronc spléno-mésaraïque et dans la veine mésentérique supérieure. Enfin, le pancréas possède un riche plexus nerveux.

2 - STRUCTURE DES ILOTS DE LANGERHANS

Laissant de côté la partie exocrine du pancréas, nous n'aurons donc en vue ici que la partie endocrine, à savoir les îlots de Langerhans.

A - MACROSCOPIE

Les îlots de Langerhans sont constitués par des cellules polyédriques, irrégulières, disposées en cordons cellulaires sinueux. Ils sont séparés du parenchyme exocrine par un mince espace conjonctif pauvre en cellules et contenant quelques fibres réticulaires. Leurs cellules se colorent moins fortement à l'éosine que celles des acinis et apparaissent donc plus pâles. Autour des îlots on trouve un large système capillaire en contact étroit, sans tissu conjonctif interposé. L'ensemble réalise donc un aspect typique de glande à sécrétion interne.

La taille des îlots se situe entre 100 et 200 microns. Leur nombre est en moyenne de 1 à 1,5 par mm^2 avec une nette prédominance au niveau de la queue.

B - MICROSCOPIE

Les cellules des îlots de Langerhans n'ont pas de limite bien visible : leur noyau est rond, sans nucléole, leur cytoplasme contient de nombreuses granulations.

La microscopie électronique a permis de distinguer au moins cinq types cellulaires : ce sont les cellules bêta, les cellules alpha qui se divisent elles-mêmes en cellules A1 ou D (argyrophyles) et en cellules A ; les cellules à cytoplasme riche en mitochondries dont le rôle est mal défini et enfin les cellules nerveuses.

Trois de ces types cellulaires présentent une sécrétion endocrine caractéristique : ce sont les cellules B, A1 et A2. Ces trois catégories cellulaires se répartissent comme suit :

A2 = 20 %
B = 75 %
A1 = 5 %

Les cellules B ou bêta qui seules nous intéressent ici car sécrétrices d'insuline sont mises en évidence en microscopie optique grâce à de nombreuses méthodes de coloration dont la plus classique est celle de GOMORI à la fuschine paraldehyde qui les colore en gris orangé. Elles ne réduisent pas l'argent. Elles sont généralement situées au centre de l'îlot, autour des capillaires. De taille inférieure à celle des cellules A, elles possèdent de nombreuses granulations contenues dans des vacuoles de 0,2 à 0,3 microns de diamètre et limitées par une membrane lisse ce qui laisse supposer qu'elles sont issues de l'appareil de Golgi.

En microscopie électronique, on distingue la nette polarité sécrétoire de ces cellules, le pôle sécréteur, chargé de granulations, étant dirigé vers les capillaires sanguins tandis que la partie basale contenant le noyau se trouve à l'opposé. Les granulations semblent être constituées d'un ou plusieurs cristaux parallélépipédiques. Ces granules, qui sont en fait des grains de sécrétion, sont excrétés hors de la cellule par un mécanisme classique : au pôle sécréteur de la cellule le granule vient en contact avec la membrane cellulaire : il y a fusion entre la membrane et le granule et sortie des grains dans le milieu extracellulaire sans perte de cytoplasme pour la cellule dont la membrane n'est jamais interrompue.

3 - BREF RAPPEL DE LA GLYCOREGULATION

L'équilibre glycémique est la résultante de trois causes : l'apport en glucose, l'utilisation de celui-ci et ses principaux effecteurs.

A - SOURCES DE GLUCOSE

1 - *Au moment des repas* la principale source de glucose provient des glucides alimentaires d'absorption rapide, mono et disaccharides essentiellement. Son efficacité dépend du fonctionnement gastro-intestinal ainsi que de la thyroïde (les hormones thyroïdiennes favorisent l'absorption des sucres). Une partie du glucose ingéré, de l'ordre des 2/3 est stockée en réserve dans le foie sous forme de glycogène et de lipides. Mais cette source essentielle, mais irrégulière, n'est disponible que quelques heures par jour.

2 - *En dehors des repas*, le glucose provient :

* *du glycogène hépatique* (glycogénolyse), mais celui-ci, en cas de jeûne, s'épuise très rapidement. A noter que le glycogène cérébral est en quantité trop faible pour pourvoir à un éventuel besoin cérébral. Quant au glycogène musculaire, il ne libère le glucose que localement.

* mais surtout de la *néoglucogénèse* hépatique à partir des acides aminés, du glycérol et de l'acide lactique. C'est la source la plus importante de glucose de l'organisme ; elle entre, à peu près, dans les 2/3 d'une journée normale de vie. Cette fonction, en cas de jeûne prolongé implique un catabolisme protidique et lipidique accrus, responsable de cetose et d'hyperlipémie.

B - UTILISATION DU GLUCOSE

Le glucose est utilisé en permanence par toutes les cellules de l'organisme dans lesquelles il pénètre par un mécanisme actif, sauf au niveau des cellules nerveuses, hépatiques et des cellules bêta des îlots de Langerhans.

Mais, parmi toutes ces cellules, le plus grand utilisateur de glucose est le *neurone* : en effet les 2/3 de la production quotidienne hépatique de glucose sont utilisés par le système nerveux. Le glucose est, en période normale de nutrition, le seul carburant énergétique possible pour la cellule nerveuse. Et la quantité de glucose qui pénètre dans les cellules est en rapport avec la concentration en glucose du milieu.

C - PRINCIPAUX EFFECTEURS

1 - Hypoglycémiants

La captation du glucose sanguin par la plupart des tissus (muscle, tissu nerveux, foie) est sous la dépendance de l'insuline. La libération d'insuline dans le sang à partir des îlots de Langerhans est stimulée principalement par l'élévation de la glycémie dans l'artère pancréatique, mais également par les hormones gastro-intestinales (sécrétine, pancréozymine), par l'excitation du pneumogastrique et par certaines substances pharmacologiques, en particulier les sulfamides hypoglycémiants. Elle est freinée par l'abaissement de la glycémie, par les catécholamines et pharmacologiquement par le diazoxide et la streptozotocine.

Pour une insulinémie donnée, l'effort musculaire augmente la captation du glucose. L'insulinémie se maintient dans les limites normales du fait de l'équilibre entre sa libération par le pancréas et sa dégradation hépatique et rénale.

2 - Hyperglycémiants

Le *glucagon* et l'*adrénaline* libèrent le glucose à partir du glycogène en activant la phosphorylase hépatique. L'adrénaline inhibe en outre l'insulino-sécrétion alors que le glucagon la stimule.

L'*ACTH* et les *glucocorticoïdes* sont hyperglycémiants par stimulation des enzymes hépatiques de la néoglucogénèse. Les corticoïdes réduisent en outre l'action périphérique de l'insuline. L'*hormone de croissance* (STH) agit dans le même sens.

Les mécanismes hyperglycémiants sont mis en jeu par l'hypoglycémie, mais aussi par le besoin cellulaire en glucose.

Dans tous les cas, il existe donc un rôle primordial du foie.

IV - CADRE NOSOLOGIQUE DES HYPOGLYCEMIES ORGANIQUES D'ORIGINE PANCREATIQUE

---

1 - NOSOLOGIE

Par l'insuline, sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans, le pancréas est la glande endocrine hypoglycémiante. Il est donc évident que les hypoglycémies d'origine pancréatique seront secondaires à une affection organique responsable d'une hyperproduction d'insuline. Plusieurs causes en seront responsables.

Nous n'aurons pas en vue dans ce cadre les troubles "fonctionnels" de la sécrétion pancréatique, troubles en relation directe, mais secondaire au taux de glucose dans le sang. Il s'agit d'une réaction secondaire compensatrice - Les hypoglycémies "fonctionnelles" sont donc uniquement rapportées à un hyperinsulinisme, réponse excessive d'un pancréas normal mais hypersensible aux stimuli habituels de l'insulinosécrétion.

En fait, le terme d'hypoglycémie organique pancréatique concerne des modifications anatomo-pathologiques patentes du pancréas : il s'agit essentiellement des tumeurs langerhansiennes sécrétantes, les hyperplasies des îlots de Langerhans seront également rangées dans ce cadre quoique leur individualité prête encore à discussion.

Nous étudierons donc :

* Les tumeurs sécrétantes bénignes et malignes du pancréas endocrine, tumeurs dont nous envisagerons les -étapes du diagnostic ainsi que la thérapeutique.

* Plus brièvement les autres causes d'hyperinsulinisine organique en particulier les hyperplasies insulaires et le problème de leur pathogénèse.

2 - *TERMINOLOGIE - CLASSIFICATION DES PROCESSUS TUMORAUX LANGERHANSIENS*

On a coutume de désigner sous le nom de *NESIDIOBLASTOME* (du grec nesis = îlot) toutes les tumeurs bénignes ou malignes développées aux dépens des îlots de Langerhans.

Il faut distinguer :

- Les nésidioblastomes non sécrétants
- Les nésidioblastomes sécrétants avec :
  . Tumeurs des cellules A = glucagonomes
  . Tumeurs des cellules B = insulinomes
  . Tumeurs des cellules D qui peuvent être
    - soit ulcérogènes (syndrome de Zollinger Elisson)
    - soit diarrhéogènes (syndrome de Werner Morisson).

Diverses lésions anatomiques peuvent donner lieu à une hyperproduction d'insuline.

1 - Les nésidioblastomes sécrétants à cellules B ou insulinomes, c'est-à-dire les tumeurs développées aux dépens des cellules B.

Ce sont :

* l'adénome ou prolifération bénigne
* le carcinome ou prolifération maligne.

En fait, histologiquement, il est difficile de faire la preuve de la bénignité ou de la malignité des tumeurs insulaires. Aussi est-il plus juste d'après MIGNON de les classer en trois groupes :

* Les tumeurs sûrement bénignes, bien limitées sans anomalie nucléaire : 70 %
* Les tumeurs suspectes, sans limite précise, sans capsule, sans envahissement vasculaire : 20 %.
* Les tumeurs sûrement malignes ayant donné des métastases. La dissémination métastatique constitue en effet actuellement le seul critère certain de malignité : 10 %.

Enfin, le terme d'adénomatose est réservé aux cas où il existe plusieurs nodules tumoraux bénins.

2 - *Quant à l'hyperplasie*, elle se caractérise par l'augmentation :

- soit du nombre des îlots = polynésie.
- soit de leur taille = macronésie.
- soit des deux = macropolynésie.

DEUXIEME PARTIE :

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION N° 1 : Mme LAG...

1 - Madame Marguerite LAG... 67 ans, cultivatrice en Dordogne, mariée et mere de 3 enfants actuellement en bonne santé, présente pour la première fois en 1968 des épisodes d'*asthénie intense survenant en fin de matinée*. Cette asthénie, sans rapport avec l'activité physique cède spontanément après le déjeuner. Elle s'accompagne, quelques semaines plus tard, de rares et rapides mouvements convulsifs atypiques et surtout d'impérieux accès de *narcolepsie*. A aucun moment la malade ne semble avoir présenté de céphalées, de sueurs, de vertiges, ni même de signes digestifs.

Dans les deux années qui suivent, une légère amélioration se manifeste, due à la prise d'aliments lorsque surviennent les épisodes d'asthénie. Cependant, quelques petits incidents, semblables à ceux précédemment notés , mais de symptomatologie plus fruste, vont être observés, tandis que l'entourage remarque un changement de comportement. Mme LAG... présente des *troubles de l'humeur* qui vont en s'accroissant, allant de la simple irritabilité à la franche agressivité.

Du mois de décembre 1971, après une journée de travail éprouvante, la malade s'endort très tôt, pour se réveiller le lendemain dans un état de faiblesse intense avec hypotonie musculaire, en particulier au niveau des membres inférieurs. Sans avoir pu se lever, elle perd de nouveau connaissance de façon progressive pour sombrer , pour la première fois, dans un *coma profond* qui motive son hospitalisation en Service de Neurologie à Brive. Il est alors porté le diagnostic de coma hypoglycémique.

Après une thérapeutique glucosée, la malade prend conscience au bout de 30 heures. Après quelques jours d'hospitalisation où la cause de l'hypoglycémie n'a pu être décelée, la malade repart chez elle avec un traitement symptomatique.

Durant quelques mois, on ne note plus alors d'incidents, car la malade a pris l'habitude de calmer ses accès de fatigabilité par *la prise de nombreux morceaux de sucre* (jusqu'à 20 par jour).

En novembre 1972, Mme LAG..., qui se lève habituellement à 7 heures, reste couchée jusqu'à 10 h 30. Son médecin traitant, plusieurs fois appelé, pratique à chaque visite une injection intra-veineuse de Sérum Glucosé hypertonique qui la rétablit instantanément, et conseille une nouvelle hospitalisation à Brive.

Là, les dosages répétés de glycémie sont toujours trouvés bas, tandis qu'un bilan étiologique est mis en route qui se révèlera négatif : les dosages hormonaux (17 céto et 17 OH stéroïdes), l'électroencéphalogramme, et les radiographies de la selle turcique sont normaux, l'électro-cardiogramme ne présente pas d'anomalie, de même que les radiographies digestives.

La malade est adressée alors au Pr DOUTRE, puis aussitôt transéatée dans le Service du Professeur AUBERTIN pour examens complémentaires.

2 - A son entrée, le 4 janvier 1973, la malade est en bon état général, pesant 57 kg pour une taille d'1 m 60 environ. Dans les périodes post-prandiales, elle est parfaitement réactive et ne présente aucun signe pathologique évident. Elle est apyrétique.

L'interrogatoire ne permet de révéler aucun antécédent notable, si ce n'est une tularémie en 1969. Il apprend d'autre part que la malade ne mange pas entre les repas, mais absorbe du sucre. Le matin, le petit-déjeuner se compose uniquement d'une tasse de café au lait et d'une tartine de confiture. Malgré tout, il n'existe pas la notion de faim. Il est à noter, enfin, qu'il est apparu un dégoût récent pour les graisses.

A l'examen, on ne note aucun signe d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire, on ne peut pas mettre en évidence de masse tumorale mésenchymateuse. Il n'existe pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie ; l'abdomen ne porte pas de cicatrice de laparotomie, sa palpation n'amène aucun renseignement.

Par ailleurs, au point de vue neurologique, il n'existe aucun signe sensitif moteur ou trophique. On ne note que de légères paresthésies aux membres inférieurs. Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués, les cutanés plantaires indifférents.

Le reste de l'examen s'avère normal en particulier au point de vue cardio-vasculaire.

3 - *Les examens biologiques* pratiqués le 6 janvier à jeûn, au réveil, sont les suivants :

- *glycémie* = *0,56 g/l* (méthode à la glucose oxydase)
- urée = 0,34 g/l
- protides = 69 g/l
- lipides = 4,30 g/l
- cholestérol = 2,12 g/l

- le T.P. est à 61 %
- la V.S. à 3 mm à la 1è heure, 9 mm à la 2è heure.

- l'hémogramme =
  - Globules rouges = 4 040 000 par mm^3
  - Globules blancs = 9 700 par mm^3 dont
    70 % de polynucléaires,
    26 % de lymphocytes et
    4 % de mononucléaires.

- l'ionogramme ne montre pas de perturbation :

Ca +	92	mg
Na +	146	mg
K +	4,3	mg
Cl -	108	mg
RA =	31	meq

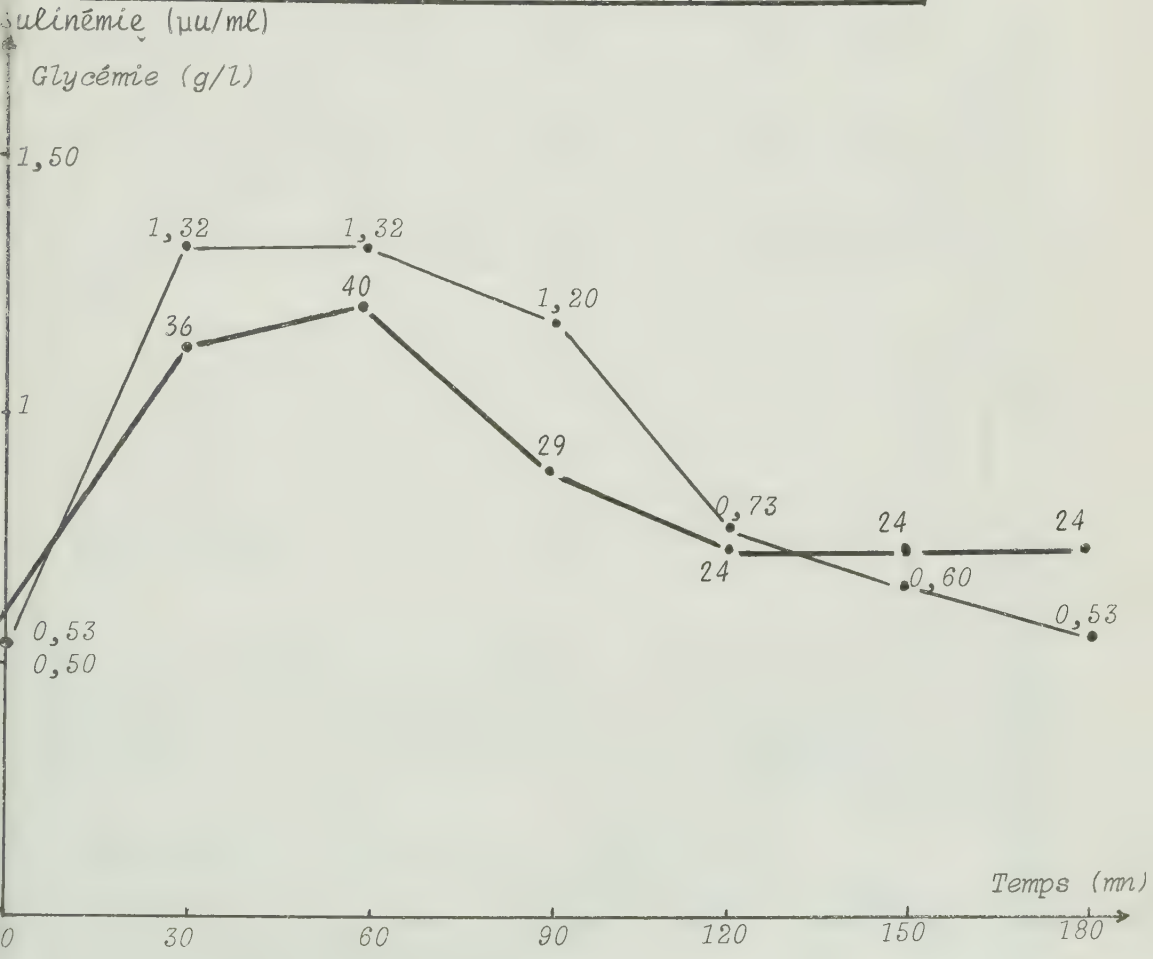
Un deuxième dosage de glycémie pratiqué le lendemain dans les mêmes conditions donne un taux effondré à *0,25 g/l.*

Les éléments de la triade de Whipple semblent donc alors réunis.

Une épreuve de jeûne par régime restrictif de Conn ne peut être poursuivie plus de 24 h en raison d'une mauvaise tolérance clinique.

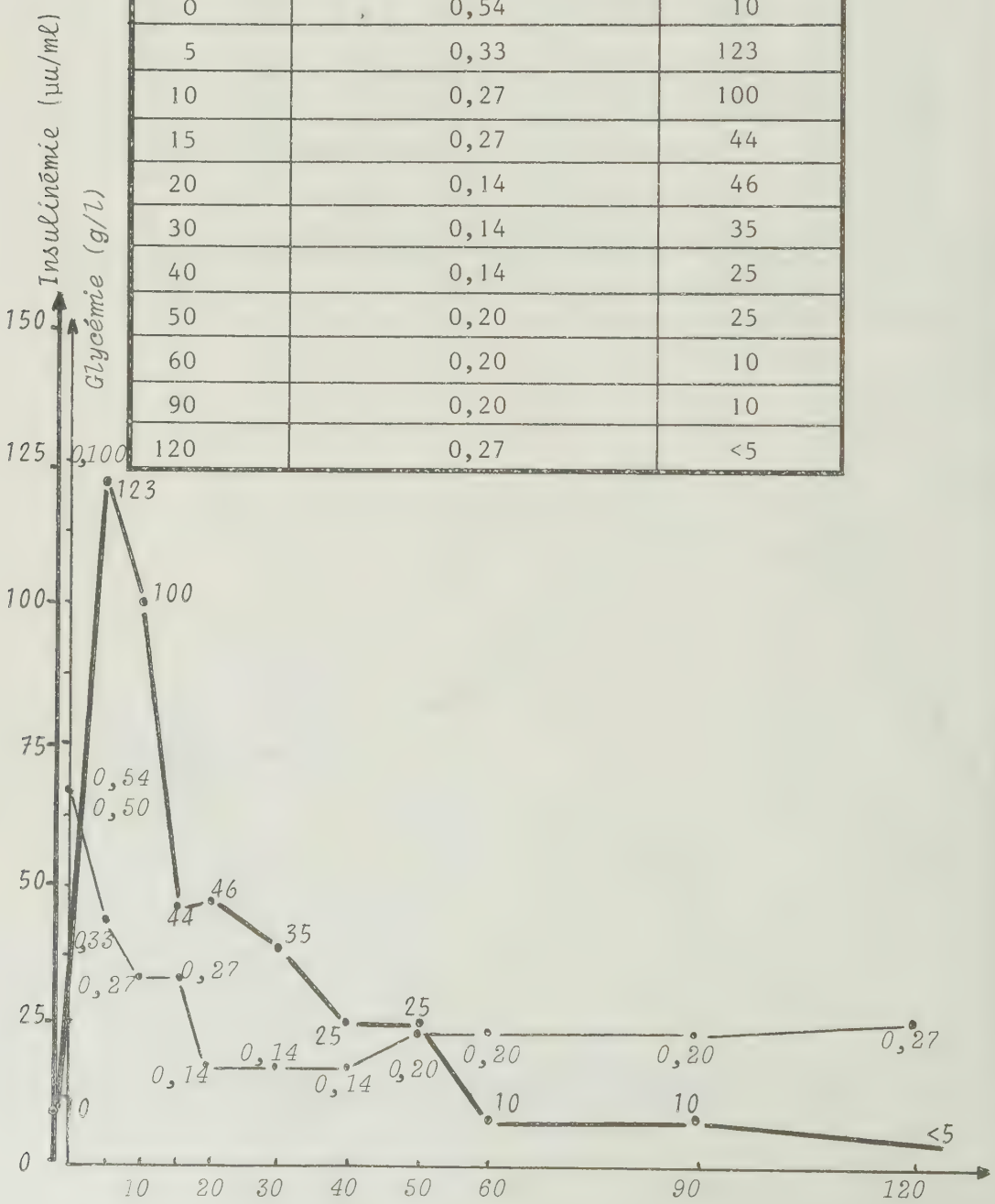
4 - Une hyperglycémie provoquée par voie orale est alors pratiquée avec dosage concomitant de la glycémie et de l'insulinémie : elle ne s'avère pas typique (pas de triangle d'hypoglycémie, pas de pic insulinémique).

TEMPS (mn)	GLYCEMIE (g/l) (Glucose oxydase)	INSULINEMIE (µu/ml)
0	0,53	18
30	1,32	36
60	1,32	40
90	1,20	29
120	0,73	24
150	0,60	24
180	0,53	24



5 - *L'épreuve au Tolbutamide* pratiquée quelques jours plus tard fut par contre plus explicative.

TEMPS (mn)	*GLYCEMIE (g/l) (Glucose-oxydase)*	*INSULINEMIE (µu/ml)*
0	0,54	10
5	0,33	123
10	0,27	100
15	0,27	44
20	0,14	46
30	0,14	35
40	0,14	25
50	0,20	25
60	0,20	10
90	0,20	10
120	0,27	<5



On note, en effet, une baisse spectaculaire de la glycémie et surtout un pic insulinémique typique (sans manifestations cliniques).

Dans ces conditions, il n'était possible de retenir qu'une étiologie pancréatique : hyperplasie diffuse ou tumeur langerhansienne.

Cette hypothèse fut confirmée par une *artériographie sélective* de l'artère mésentérique supérieure, puis du tronc coeliaque (Dr TAVERNIER - 10 janvier 1973) effectuée dans le Service du Pr DOUTRE.

. *Artériographie de l'artère mésentérique supérieure :*
Dès le début, il existe un reflux dans les deux artères pancréatico-duodénales.
Au temps artériel, il paraît exister une grosse tête du pancréas avec aspect tendu des collatérales, des artères pancréatico-duodénales.
Au temps parenchymateux apparaît une petite image ronde, d'environ un cm de diamètre, se projetant au niveau du pédicule droit de L-1, très labile, cerclée d'un liseré clair.
Au temps veineux, on peut observer une empreinte au niveau du confluent mésaraïque. On note aussi l'opacification d'un hémangiome caverneux du foie.

. *Artériographie du tronc coeliaque*
Il existe une sténose légère du tronc, mais, là encore, les clichés du temps parenchymateux mettent en évidence la petite flaque opaque précédemment décrite.

Au terme de cet examen, il est alors possible d'affirmer l'existence d'un adénome langerhansien, au niveau de la tête du pancréas, associé à des lésions pancréatiques diffuses évoqué par les images de grosse tête pancréatique et les troubles circulatoires secondaires.

6 - *L'intervention* est alors pratiquée le 15 janvier 1973 par le Pr DOUTRE : "laparotomie médiane sus-ombilicale qui après ouverture de l'arrière cavité des épiploons permet de reconnaître sur la face antérieure du pancréas une petite tumeur bien limitée du volume d'une cerise". Il est pratiqué une *énucléation simple*.

Le dosage de l'insulinémie pré, per, et post-opératoires donne respectivement les chiffres suivants : 18,25 et 16 µU/ml.

Les suites opératoires sont simples et il n'est pas noté de fistule, ni de signes de pancréatite. Une glycosurie légère classique a duré pendant quelques jours.

L'anatomie-pathologique de la tumeur (Pr. RICHIR) met en évidence une prolifération lobulée éosinophile à stroma sinusoïde. Les cellules sont petites, à cytoplasme finement granuleux. Il n'existe pas de caractère malin. Bon nombre de lobules ont un caractère infiltrant, mais le tissu péri-pancréatique est normal. Il s'agit donc d'un *adénome*.

7 - La malade sera revue le 1er février dans le service du Pr. AUBERTIN pour faire le point de son équilibre glucidique.

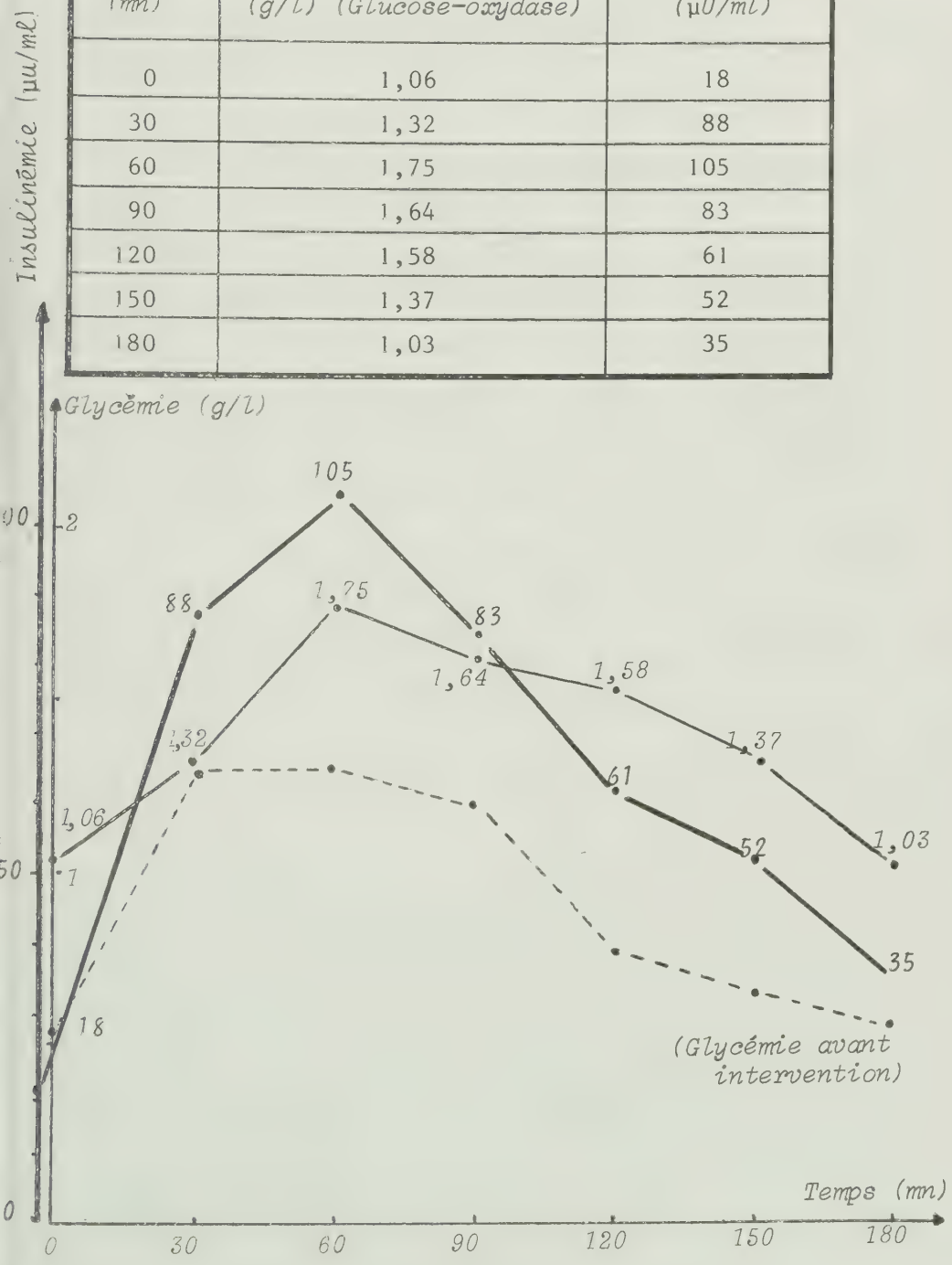
Une glycémie à 8 h et 14 h 30 a donné les résultats suivants :

. 8 h = 0,95 g/l

. 14 h 30 = 1,33 g/l

Une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale a également été effectuée.

TEMPS (mn)	GLYCEMIE (g/l) (Glucose-oxydase)	INSULINEMIE (µU/ml)
0	1,06	18
30	1,32	88
60	1,75	105
90	1,64	83
120	1,58	61
150	1,37	52
180	1,03	35



La malade quitte alors le service le 3 février 1973 en parfaite santé, avec régime à 200 g de glucides.

Revue quelques mois plus tard en consultation, ses troubles ont totalement disparu.

OBSERVATION N° 2 : Mme BRA...

1 - Les troubles de Mme Marie BRA... 61 ans, institutrice en retraite, originaire de Dordogne, mariée et mère d'un enfant en bonne santé, remontent à 1968. Cette année là, Mme BRA... présente pour la première fois de sa vie des *épisodes lipothymiques* à répétition pour lesquels elle consulte son médecin traitant. Celui-ci pense tout d'abord à une origine cardiaque, après avoir éliminé le pithiatisme, et l'adresse au Cardiologue qui ne trouve rien d'anormal. Une insuffisance thyroïdienne est ensuite évoquée devant la bradycardie, la frilosité excessive et la constipation opiniâtre que présente la malade. Un traitement substitutif à doses filées n'apporte aucune amélioration.

En 1969, la malade présente toujours les mêmes malaises mais ceux-ci semblent apparaître électivement le matin au réveil, lors des changements de position ou au lever. Ils sont spontanément réversibles. Il est trouvé une hypotension orthostatique et un traitement par DIHYDRO-ERGOTAMINE la soulage légèrement.

Mais les malaises augmentent peu à peu d'intensité pour atteindre leur maximum en décembre 1972 ou leur symptomatologie est alors complète et typique :

Les troubles dont la malade se plaint alors sont à type de lipothymies avec impression de dédoublement des objets environnants, sans aucune sensation rotatoire. Mme BRA... sent venir ses malaises, et elle est obligée de s'asseoir ou de s'allonger pour ne pas chuter ou se cogner aux meubles. Tout ceci s'accompagne d'*acouphènes*, de *sudation intense* et *surtout* d'une *sensation de faim impérieuse*, parfois même de *crampe épigastrique*. Fait remarquable, ces accidents, à cette époque surviennent à deux moments particuliers du nycthèmère :

- *en fin de nuit* et la malade est alors réveillée par de nombreuses "sueurs froides".

- *avant le déjeuner* et il existe alors une notion d'asthénie très intense.

A aucun moment, elle ne décrit de perte de connaissance réelle. Son entourage ne remarque pas de changement d'humeur.

Une glycémie demandée alors par son médecin traitant objective un taux, à jeun, très bas = *0,45 g/l*. Un régime hyperglucidique lui est prescrit qui apporte une nette régression des accidents hypoglycémiques. Mme BRA... calme alors ses accès de fringale par une absorption accrue de morceaux de sucre.

Pourtant, quelques accidents surviennent encore et la malade est hospitalisée à Périgueux : là, une hyperglycémie provoquée par voie orale s'avère franchement pathologique et elle est hospitalisée dans le Service du Pr. AUBERTIN.

2 - A son entrée le 2 mars 1973, il s'agit d'une femme en relativement bon état général, a tendance obèse (1,65 m - 68 kg), mais cependant *asthénique* et anorexique. Elle est apyrétique. On note une frilosité importante.

A l'interrogatoire, on retient quelques antécédents notables = ostéîte sacro-iliaque ayant justifié une greffe osseuse (1941), fibrome utérin (1950) péritonite appendiculaire (1966). Pas d'antécédents familiaux, en particulier diabétique. Enfin, au point de vue diététique, il semble important de noter que Mme BRA... si elle fait un repas plus que copieux au déjeuner, mange très peu le soir et surtout le matin (café au lait simplement au petit déjeuner).

L'examen minutieux est pauvre. Tout au plus peut-on noter une diminution de la force musculaire, une tendance vertigineuse, et une sensibilité profonde abolie. La sphère hépatodigestive est normale (constipation par abus de laxatifs...). Il n'existe aucune masse mésenchymateuse palpable, aucun signe de dysfonctionnement hormonal (mis à part la frilosité).

3 - Un bilan complet est alors mis en route :

1 - *Examens biologiques à l'entrée :*

- Glycémie effondrée à 0,38 g/l (méthode à la glucose oxydase)
- Urée = 0,38 g/l
- Protides = 74 g/l (électrophorèse sans perturbation)
- Lipides = 6,75 g/l
- Cholestérol = 2,65 g/l

- V.S. élevée = 28 mm à la 1è heure, 56 à la deuxième.

- Hémogramme :
  . Globules rouges = 4 500 000 /mm^3
  . Globules blancs : 5 200 (54 % neutrophiles, 46 % de lymphocytes).

- L'ionogramme non perturbé.

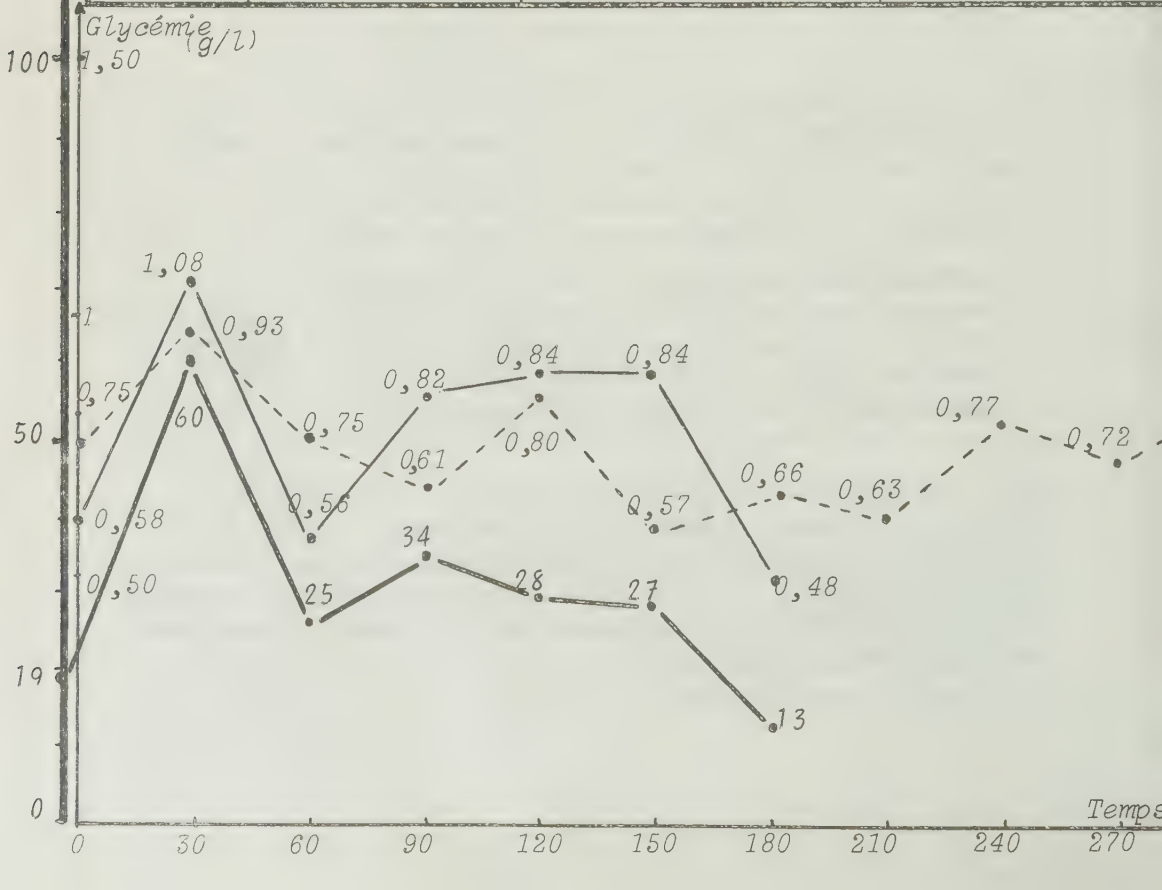
Une légère hématurie et leucocyturie minute sont décelées, mais les clearances sont normales.

2 - L'origine organique de l'hypoglycémie étant affirmée par la présence d'une triade de Whipple, une étiologie endocrine thyroïdienne ou hypophyso-surrénalienne est écartée par un *bilan hormonal* pratiqué les jours suivants et qui n'objective aucune perturbation.

- réflexogramme achiléen = 380 millisecondes
- triosorb et tétrasorb en faveur d'une euthyroïdie.
- 17 ceto (2,2 mg/24 h) et 17 OH stéroïdes (3,5 mg/24 h)
- cortisol plasmatique = 15 µg/100 ml
- radios osseuses (crâne) sans anomalies

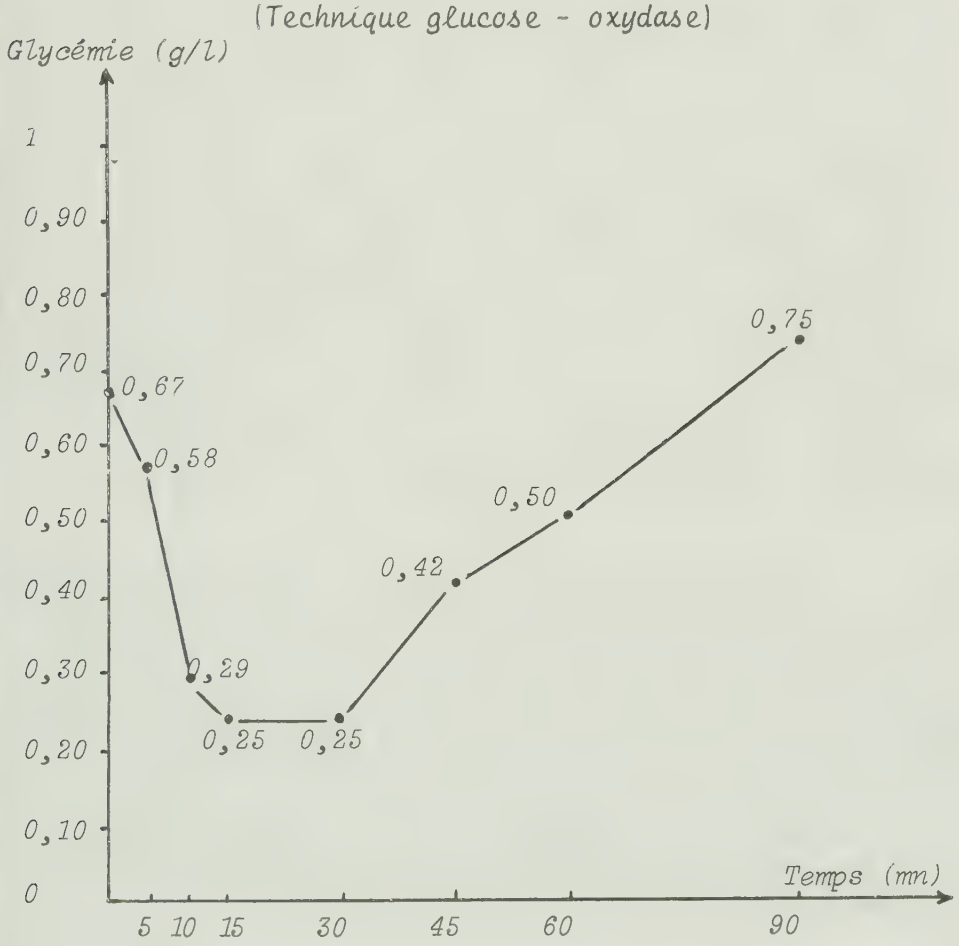
3 - *Deux hyperglycémies provoquées par voie orale* sont alors pratiquées (dosage d'insuline parallèle lors de la 1ère) qui objectivent toutes deux un pic glycémique maximum très bas (0,93 et 1,08 g/l) et un retour rapide à des taux très bas. Le dosage de l'insulinémie est par contre moins significatif.

TEMPS (mn)	INSULINEMIE 5.03.73 (µU/ml)	GLYCEMIE 5.03.73 (g/l) (glucose-oxydase)	GLYCEMIE 8.03.73 (g/l) (glucose-oxydase
0	19	0,58	0,75
30	60	1,08	0,93
60	25	0,56	0,75
90	34	0,82	0,61
120	28	0,84	0,80
150	27	0,84	0,57
180	13	0,48	0,66
210	-	-	0,63
240	-	-	0,77
270	-	-	0,72
300	-	-	0,84



4 - *Un régime restrictif de Conn* suivi pendant 36 h entraîne une baisse importante du taux de glycémie, mais l'épreuve est bien supportée cliniquement.

5 - *Le test au Tolbutamide* s'avère franchement pathologique puisqu'on obtient des taux de glycémie égaux à 0,25 g/l. Il n'a malheureusement pas été fait de dosage d'insuline.

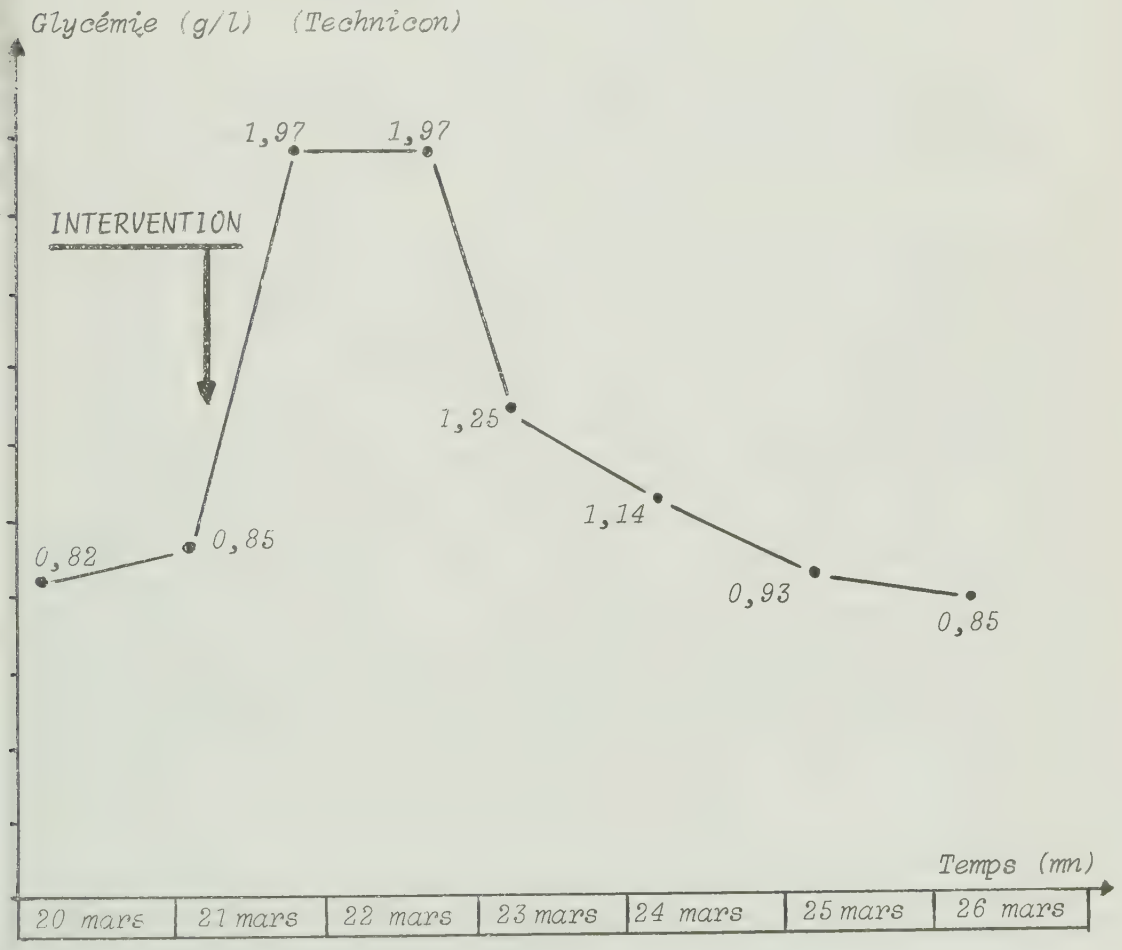


6 - Les résultats de ce bilan clinique et biologique concouraient donc à suspecter une tumeur langerhansienne. Pourtant, la confirmation n'en fut pas apportée par *l'artériographie sélective du tronc coeliaque* (13 mars 1973 - Pr. BROUSSIN) : sur les différents clichés on observe d'abord aux premiers temps artériels, outre un petit rétrécissement de l'artère hépatique, un aspect tendu et redressé de l'artère splénique et de l'artère gastro-duodénale.
Au temps artériolaire, la *richesse de la circulation pancréatique* est frappante. On ne note pas d'aspect pathologique au niveau des arcades pancréatiques et de la pancréatique dorsale. Par contre, il existe une artère caudale de gros calibre qui donne de multiples collatérales et un temps parenchymateux précoce.
Enfin, on remarque autour de ce temps parenchymateux l'incurvation de l'artère, puis de la veine splénique, les irrégularités des artères spléniques et gastro-duodénales, ainsi que la présence d'un temps parenchymateux localisé précoce semblant témoigner en faveur d'un processus expansif à ce niveau, mais aucune affirmation ne peut être posée. Par contre, sur le vu de la richesse vasculaire artériolaire une hyperplasie primitive ou secondaire semble exister.

Une laparotomie exploratrice s'imposait donc : elle a été effectuée le 21 mars 1973 par le Pr. DOUTRE après bilan de la crase sanguine : "après une laparotomie médiane sus-ombilicale, découverte de la totalité du pancréas par section du ligament gastro-colique et relèvement de la poche gastrique. Dissection de l'ensemble spléno-pancréatique. Pas de tumeur visible. A la palpation impression de molesse de la glande. Après ligature de l'artère splénique, il est pratiqué une spléno-pancréatectomie gauche étendue vers la droite puisque emportant la majeure partie de la tête. Fermeture après hémostase et drainage".

La pièce opératoire est envoyée au Laboratoire d'anatomie-pathologique (Pr. LEGER) pour examen de coupes sériées. Les différentes tranches pancréatiques ne permettront pas de découvrir de véritables nodules adénomateux Par contre, il existe une *hyperplasie flagrante avec macro et polynésie des îlots de Langerhans*. Le rapport B/A est normal.

Les suites opératoires sont simples : aucun signe de fistule n'apparaîtra et les chiffres d'amylasémie resteront à un taux normal. L'hyperglycémie réactionnelle sera modérée puisque ne dépassant pas 2 g/l et se stabilisant en 48 h.



Dès lors l'amélioration sera rapide : Mme BRA... regagne son domicile le 3 avril avec une glycémie normalisée.

Revue quelques mois plus tard en consultation, ses troubles avaient disparus.

OBSERVATION N° 3 : Mme LEC...

1 - Madame Yvonne LEC..., 53 ans, de Mérignac près de Bordeaux, mariée et mère d'un enfant vivant (un mort in utéro en 1960), présente les premières manifestations hypoglycémiques en 1953 : il s'agit de crises se déclarant toujours en fin de matinée, précédées d'une *irritabilité* très remarquée par l'entourage et se manifestant sous forme d'un *tremblement généralisé* à tout le corps et d'une sudation très importante.

Les crises semblent céder spontanément à l'ingestion d'eau sucrée. Aussi, la malade n'y accorde que peu d'importance et augmente d'elle-même le nombre, la quantité, et la qualité de ses repas (davantage d'aliments glucidiques, fruits en particulier).

Pourtant, d'autres épisodes semblables vont de nouveau apparaître et se succéder, de plus en plus fréquents dans les années suivantes. On assiste alors à diverses modifications de la symptomatologie : tantôt la malade est prise de tremblements intenses, tantôt elle accuse quelques mouvements convulsifs (clonies buccales), tantôt enfin, il ne s'agit que de simples céphalées avec sensations nauséeuses ou vertigineuses. Mais, toujours plusieurs éléments sont présents = l'hypersudation et une *asthénie* intense, sans rapport avec l'effort fourni. De plus, ces manifestations cliniques surviennent *loin des repas*, en fin de matinée, ou d'après-midi (jamais la nuit semble-t-il). Enfin, le retour à l'état normal est obtenu par *l'absorption de sucre*. A aucun moment la malade n'a présenté d'accidents majeurs ni même de coma, et les états hypoglycémiques ont toujours été dans l'ensemble bien supportés.

En 1960, Mme LEC... a été hospitalisée à l'Hôpital St André de Bordeaux, dans le Service du Pr. LAVIGNOLLE, et une *corticothérapie* a été instituée durant un mois.

Après une amélioration passagère, son état s'est de nouveau peu à peu altéré.

Nouvelle hospitalisation en 1963 à l'issue de laquelle la corticothérapie a été intensifiée, puis prolongée (3 comprimés par jour de CORTANCYL pendant 3 mois, puis 2 par jour de façon continue). Des dosages de glycémie pratiqués alors au moment des accidents hypoglycémiques mettaient en évidence des taux très bas compris entre 0,20 et 0,30 g/l.

L'état clinique se stabilise alors et la malade s'accommode avec plus ou moins de bonheur de ces accidents épisodiques en réduisant son activité (elle se lève tard le matin) et en prenant des habitudes boulimiques. Ceci, allié à la prise continue de corticoïdes aura pour conséquences d'entraîner une obésité croissante.

Vers 1969 apparaît un nouvel élément : la présence d'une diarrhée profuse et passagère au moment des crises, tandis que son entourage remarque avec angoisse l'agressivité croissante de Mme LEC...

En 1973, en raison de lombalgies intenses faisant craindre une ostéoporose induite par la corticothérapie, son médecin traitant la fait hospitaliser dans le Service du Pr. AUBERTIN.

2 - A son entrée, le 28 mai 1973, on est en présence d'une malade légèrement *obèse* (68 kg pour 1,63 m), au faciès cushingoïde typique, très asthénique, les cheveux sont rares et fins, les sourcils dépilés. Il existe une importante sudation au niveau du front et au creux des aisselles.

L'interrogatoire ne permet pas de retrouver d'antécédents notables. Il ne paraît pas exister d'hérédité diabétique, en particulier ; les habitudes alimentaires comportent quatre repas répartis dans la journée, tous riches en glucides y compris le petit déjeuner.

L'examen n'apporte aucun élément positif : au point de vue neurologique, on ne peut noter qu'une épreuve de Romberg légèrement perturbée. Pas de signes sensitifs moteurs ou sensoriels; le foie n'est pas palpable, il n'existe pas de masse mesenchymateuse.

Divers clichés osseux, dont ceux du rachis dorso-lombaire sont tout d'abord pratiqués : la transparence normale des os semble écarter à priori l'hypothèse d'une déminéralisation induite par la corticothérapie. Par ailleurs, les radiographies du crâne ne montrent pas d'anomalies au niveau de la selle turcique.

3 - On profite alors de l'hospitalisation de Mme LEC... pour pratiquer un bilan complet afin de cerner l'étiologie de cette hypoglycémie.

a) Bilan biologique à jeûn le 28/5 :

- Glycémie (méthode à la glucose oxydase) = 0,60 g/l
  (à noter que la malade est toujours sous CORTANCYL)

- Urée = 0,23 g/l
- Lipides = 7,80 g/l
- Cholestérol = 2,36 g/l

- Hémogramme :
  . Globules rouges = 4 380 000 / mm^3
  . Globules blancs = 6 900 (dont
  43 % de neutrophiles,
  9 % éosinophiles et
  48 % de lymphocytes).

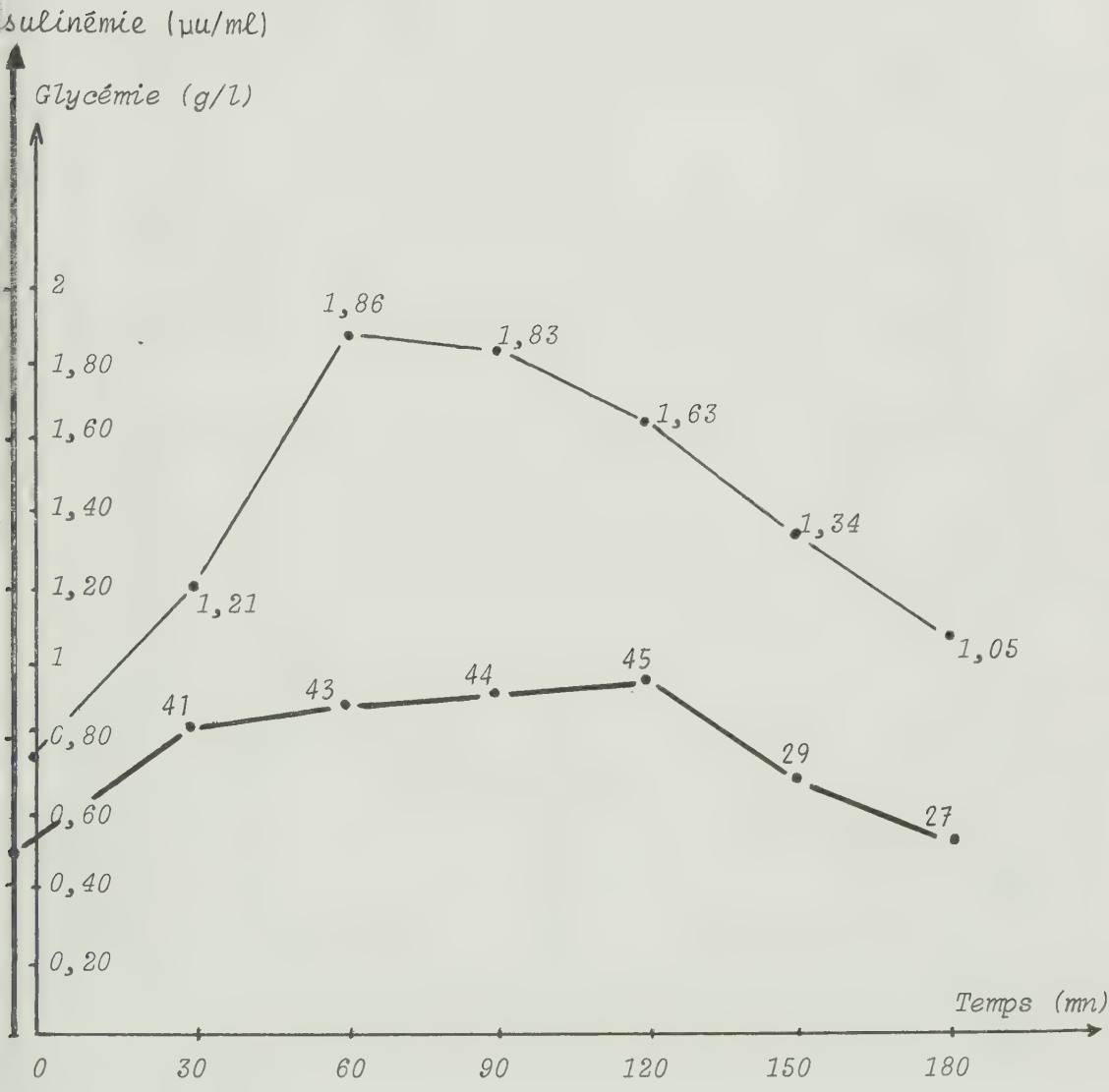
- V.S. = 8 mm à la 1è heure, 19 à la 2è heure.

- L'ionogramme = pas de perturbation. L'électrophorèse des protides est normale.

b) *Une première épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale* évoque paradoxalement un diabète latent : la flèche d'hyperglycémie à 1 heure est sensiblement normale, mais les chiffres de glycémie restent élevés après la 2è heure. On n'observe pas non plus de pic insulinique.

On peut expliquer cette anomalie par le fait que la malade a reçu du CORTANCYL depuis fort longtemps.

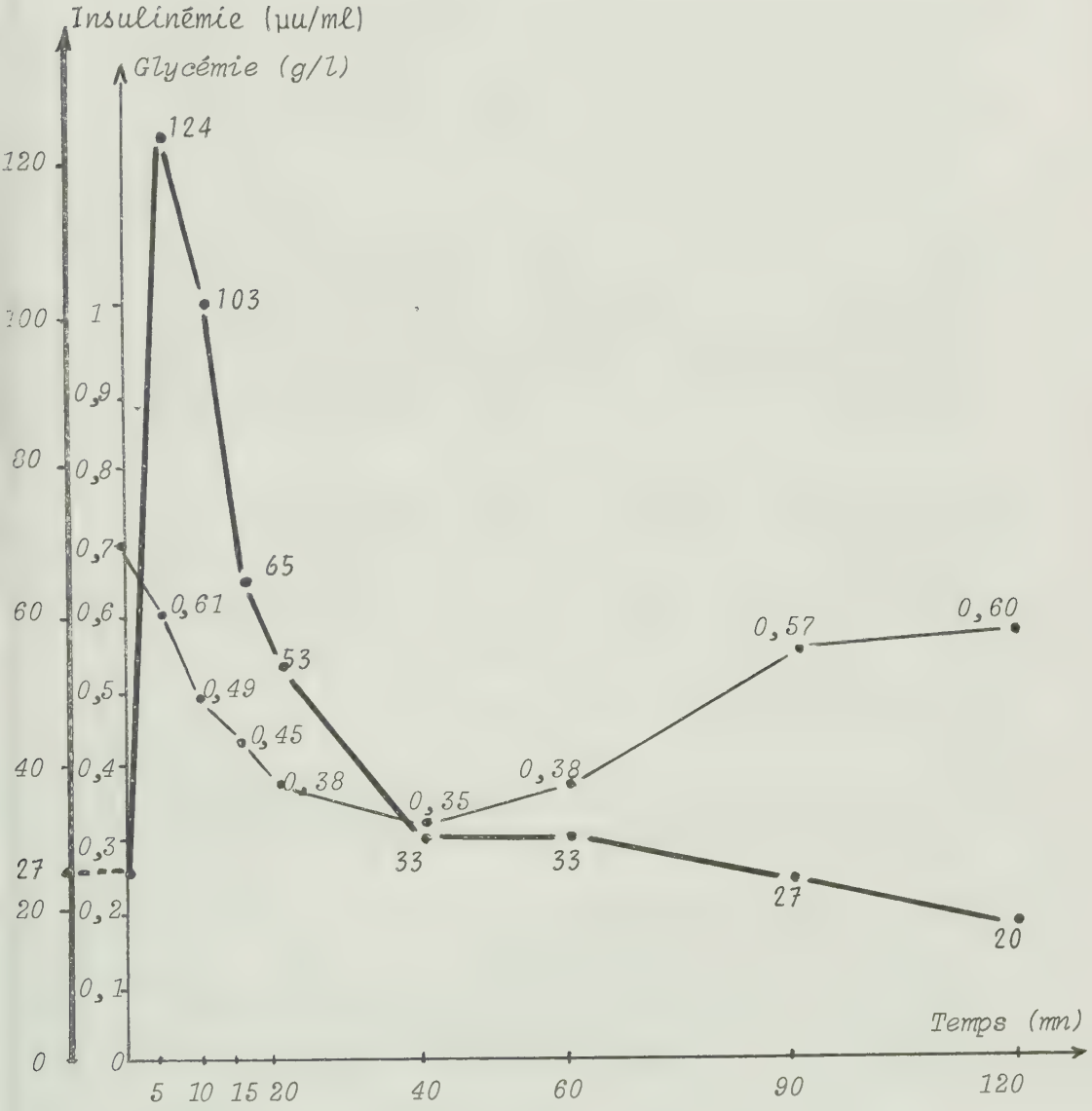
TEMPS (mn)	*GLYCEMIE (g/l) (Glucose-oxydase)*	*INSULINEMIE (µu/ml)*
0	0,79	24
30	1,21	41
60	1,86	43
90	1,83	44
120	1,63	45
150	1,34	29
180	1,05	27


sulinémie (µu/mℓ)
Glycémie (g/l)
2
1,80
1,60
1,40
1,20
1
0,80
0,60
0,40
0,20
1,86
1,83
1,63
1,34
1,05
1,21
41
43
44
45
29
27
Temps (mn)
0
30
60
90
120
150
180

Le CORTANCYL est progressivement arrêté dans les jours suivants : aucun accident de sevrage ne sera à noter. Parallèlement seront effectués quotidiennement des dosages de glycémie à jeun qui objectivement des taux bas, mais toujours supérieurs à 0,50 g/l : du 29 mai au 4 juin on obtient les chiffres suivants : 0,75, 0,70, 0,70, 0,73 et 0,70 g/l.

c) *Un test au Tolbutamide* est effectué le 31 mai : il montre une réponse hypoglycémique très franche (0,35 g/l), mais la flèche d'hypoglycémie est un peu retardée, faisant plutôt évoquer une étiologie fonctionnelle qu'organique. De même, les dosages d'insulinémie ne paraissent pas particulièrement pathologiques.

TEMPS (mn)	*GLYCEMIE (g/l) (Glucose-oxydase)*	*INSULINEMIE (µu/ml)*
0	0,70	27
5	0,61	124
10	0,49	103
15	0,45	65
20	0,38	53
40	0,35	33
60	0,38	33
90	0,57	27
120	0,60	20


Insulinémie (µu/ml)
Glycémie (g/l)
120
100
80
60
40
27
20
0
1
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
124
103
65
53
33
33
27
20
0,61
0,49
0,45
0,38
0,35
0,38
0,57
0,60
Temps (mn)
5
10
15
20
40
60
90
120

d) Une nouvelle hyperglycémie provoquée par voie orale (après arrêt des corticoïdes) a été réalisée quelques jours plus tard qui montrait une courbe identique à la précédente, mais avec des chiffres de glycémie inférieurs et un temps de retour à la normale plus long.

e) Le 12 fut débuté *une épreuve de jeûne par régime de Conn* qui dura 48 h : elle manifesta des états hypoglycémiques importants qui sont descendus jusqu'à 0,38 g/l ; mais cliniquement, la malade supporta jusqu'au bout cette épreuve, si ce n'est l'apparition de quelques douleurs angineuses (l'électrocardiogramme systématique à l'entrée dans le Service montrait quelques signes d'ischémie myocardique diffuse).

f) Au terme de ces examens, l'origine organique de cette hypoglycémie ne semblait donc pas faire de doute, malgré l'absence d'un des éléments de la triade de Whipple (glycémies à jeun toujours inférieures à 0,50 g/l).

Deux étiologies restaient donc possibles :

- cause pancréatique
- cause hormonale

g) Cette dernière pouvait être écartée grâce à l'*exploration biologique des sphères thyroïdiennes et hypophyso-surrénaliennes :*

- tests TRIOSORB et TETRASORB en faveur d'une euthyroïdie.
- 17 ceto et 17 OH stéroïdes normaux
- cortisol plasmatique également à un taux normal. Sa stimulation par le SYNACTHENE donne des valeurs doublées, (16 à 28 µg) témoins d'une bonne réactivité des glandes surrénales.

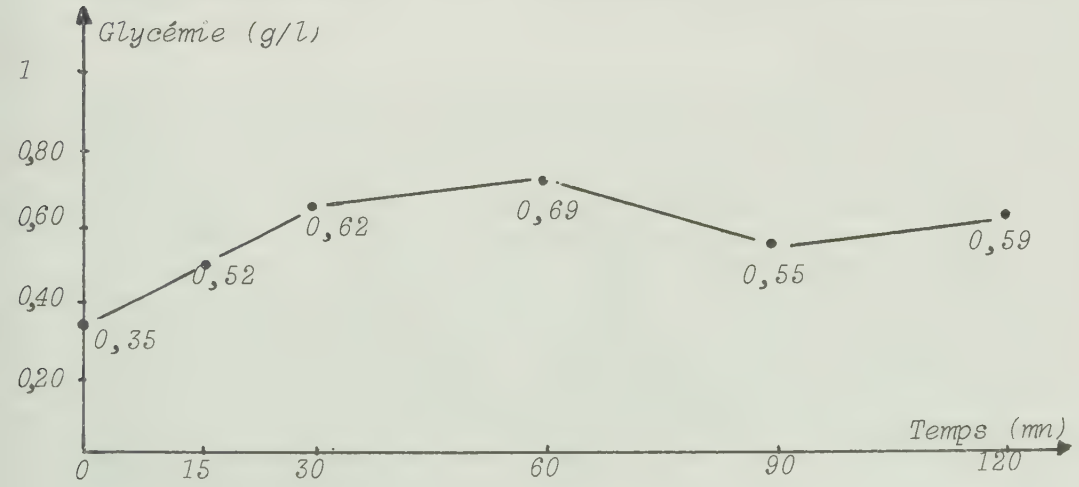
Ne restait donc en somme que l'hypothèse d'une origine pancréatique.

h) L'artériographie du tronc coeliaque (18 juin 1973 - Pr. BROUSSIN) apporta d'utiles renseignements : elle permettait de noter une hypervascularisation caudale avec la présence de plusieurs vaisseaux bouclés qui partent de l'artère splénique et qui donnait une image de parenchymographie précoce, sans qu'il y ait à proprement parler d'image tumorale propre. La topographie des axes veineux ne semblait pas non plus touchée.

Tout concourait donc en faveur d'une hyperplasie endocrine du pancréas. En effet, une tumeur individualisée pouvait être écartée au vu des images artériographiques. D'ailleurs, une insulinosécrétion tumorale n'aurait pas été aussi bien supportée pendant d'aussi nombreuses années.

Avant son départ du service, on fit effectuer un *test à l'arginine* qui n'apporta que peu de renseignements.

TEMPS (mn)	0	15	30	60	90	120
GLYCEMIE g/l (glucose-oxydase)	0,35	0,52	0,62	0,69	0,55	0,59



4 - L'idée d'une intervention chirurgicale, un moment évoquée, fut vite abandonnée en raison des risques inutiles qu'elle faisait courir chez cette malade qui, par ailleurs, n'a jamais fait de coma hypoglycémique.

Une thérapeutique de départ fut donc mise au point comportant :

- *Un régime restrictif en lipides* (en raison de son obésité) *et en glucides*. Cet apport glucidique est réparti en cinq repas pour une dose totale de 100 g par jour.

- *SYNACTHENE retard par voie intra-musculaire*, deux fois par semaine pendant quinze jours pour permettre de relancer sa glande surrénale qui avait subi une longue inertie du fait de la corticothérapie.

- Une thérapeutique par *DIAZOXIDE* était envisagée après la fin de ce traitement.

Malheureusement, nous devions perdre, jusqu'à présent, la trace de cette malade.

OBSERVATION N° 4 : Mme BER...

1 - Le début de l'histoire de Mme Ottavia BER... 49 ans, sans profession, d'origine italienne, mais demeurant à Bergerac, mariée et mère d'un enfant est difficile à établir avec exactitude, ceci en raison du caractère constamment oppositionnel de la malade envers le corps médical. Néanmoins, grâce aux renseignements fournis par son médecin traitant, il a été possible de faire remonter le début des troubles à 1956.

A cette époque, la malade a présenté pour la première fois des *lipothymies avec sensation de faim impérieuse*, puis de francs malaises, consécutifs semble-t-il à des contrariétés. La nature hypoglycémique de ces malaises fut rapidement mise en évidence et une thérapeutique sucrée mise en œuvre qui assura la cédation complète des troubles.

De 1956 à 1974, la malade aurait présenté à ses dires d'autres malaises toujours améliorés par *l'absorption de sucre* mais de plus en plus rapprochés. Il a été possible de faire préciser les caractéristiques les plus typiques.

Les accidents hypoglycémiques surviennent toujours en *fin de nuit, avant le déjeuner, ou bien après un travail intense*. Ils sont précédés de prodromes mineurs, inconstants, à type de paresthésies avec tremblements des extrémités, céphalées, crampes épigastriques, sensations nauséeuses. Mais trois signes semblent toujours présents précédant les accidents plus sévères dans le courant de la journée : il s'agit d'une *diplopie* brutale avec sensation de brouillard oculaire et d'une agressivité sans cause ; lorsque l'accident survient en fin de nuit par contre la malade est typiquement réveillée par une angoisse sans raison, et présente alors une *sudation profuse* caractéristique.

Tous ces malaises en restent là le plus souvent, car Mme BER... a pris l'habitude à ce moment là d'absorber une importante quantité de sirop de menthe.

Cependant, cette auto-thérapeutique semble s'être révélée insuffisante dans certains cas, en particulier lorsqu'existait la notion d'un effort violent et prolongé. La malade présente alors une *activité psychomotrice intense* avec comportement exhubérant, pleurs alternés de rires, paroles incohérentes, grimaces... Une perte de connaissance progressive, à type de *narcolepsie* impérieuse survient alors sans signes accompagnateurs. Elle est toujours brève et suivie d'une *amnésie* totale de la crise.

En février 1974, elle est hospitalisée dans le Service du Pr. FREOUR pour un bilan *d'asthme bronchique* relativement sévère dont elle traîne les séquelles depuis l'âge de 17 ans. En raison de nouvelles crises d'hypoglycémie survenues dans ce service et de la constatation de taux répétés de glycémie effondrés, aux alentours de 0,40 g/l, elle est transférée dans le Service du Pr AUBERTIN.

2 - A son entrée dans le service le 27 février 1974, nous étions en présence d'une femme au comportement émotionnel intense, acceptant mal les contraintes médicales, et qui devait avoir de nombreux conflits diplomatiques avec le personnel hospitalier. Sur le plan organique, il s'agissait d'une malade en relativement bon état général, malgré une nette tendance à l'obésité (63 kg pour 1,60 m environ).

Dans les antécédents, on pouvait noter, outre l'existence d'un asthme bronchique invalidant la notion d'un prurit anovulvaire féroce, apparu en 1952, et de ménorragies probablement en rapport avec des cycles anovulatoires évoluant depuis 1969.

A l'examen, on pouvait mettre en évidence, au point de vue neuro-sensoriel, un tremblement fin des extrémités avec manifestations paresthésiques subjectives, une légère diminution des réflexes ostéo-tendineux, sans atteinte des cutanés plantaires, de légers troubles de l'équilibre avec polygone de sustentation élargi, ainsi que des troubles visuels à type de brouillard oculaire passager. Il n'existait ni troubles moteurs, ni amyotrophies. Par ailleurs, le foie n'était pas augmenté de volume, la palpation de l'abdomen ne révélait rien de particulier. A l'auscultation cardiaque on notait un souffle systolique fonctionnel, la tension artérielle avait des valeurs normales. Outre les signes pulmonaires asthmatiformes intenses, le reste de l'examen était négatif. Enfin, la malade était apyrétique.

3 - *Les examens biologiques* ont été demandés le lendemain à jeun :

- *glycémie* (méthode à la glucose oxydase) = *0,55 g/l*
  (0,90 à 14 h 30)
- *insulinémie = 30 µU/ml*

- Urée = 0,34 g/l
- Lipides = 4,5 g/l
- Protides = 61 g/l
- Cholestérol = 2,05 g/l

- V.S. = 4/9 mm

- Hémogramme =
  . Globules rouges = 3 990 000 / mm^3
  . Globules blancs = 7 000 dont
  74 % polynucléaires neutrophiles
  4 % éosinophiles,
  22 % lymphocytes et
  4 % mononucléaires.

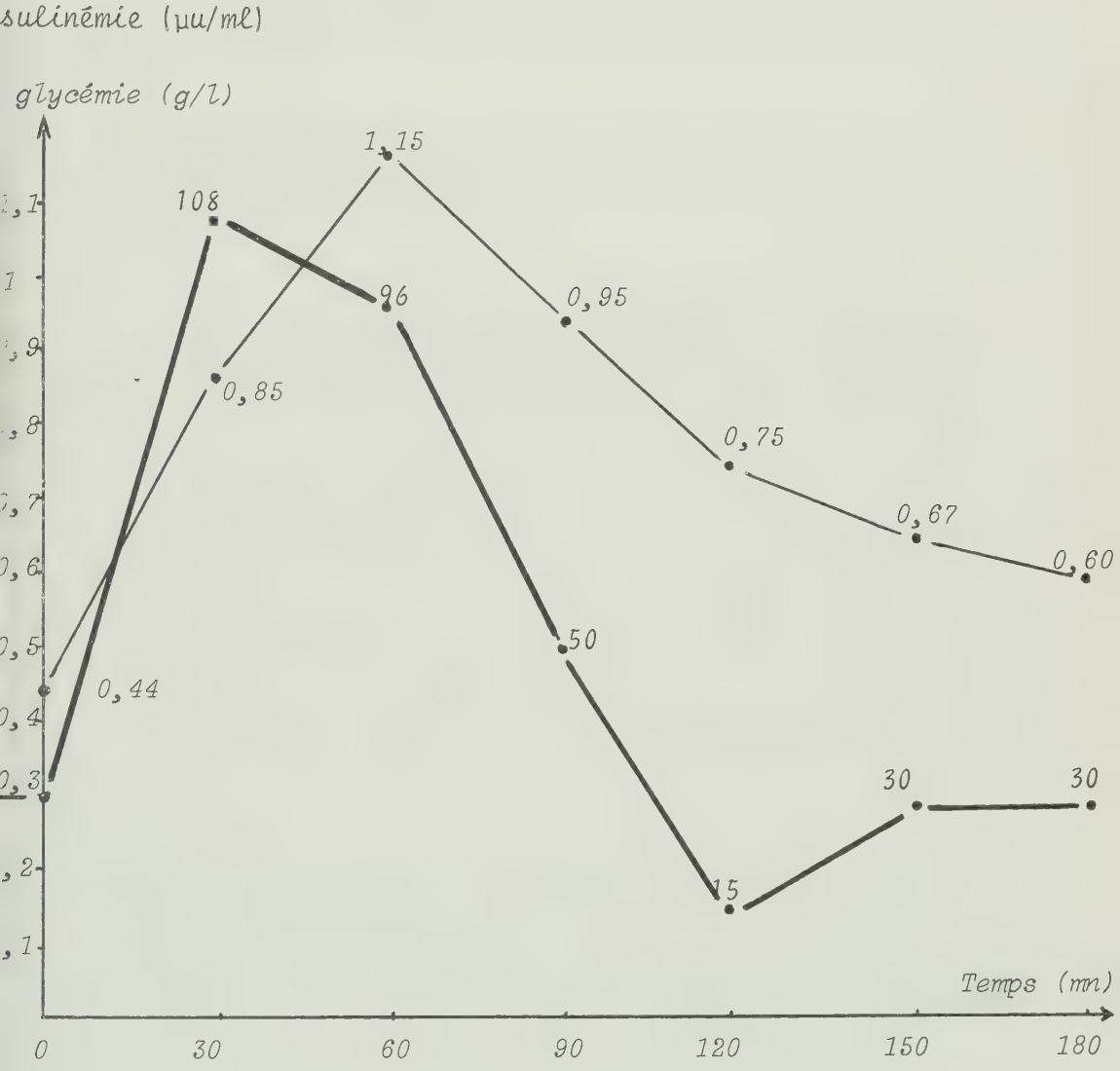
- L'ionogramme est normal.

4 - Les radiographies pulmonaires et un transit gastro-duodénal n'ont pas révélé d'anomalies.

Une épreuve de jeûne n'a pu être réalisé en raison de l'opposition de la malade.

5 - Par contre une *hyperglycémie provoquée par voie orale* le 1er mars 1974 s'avérait très caractéristique d'une hypoglycémie organique, avec en particulier une hypersécrétion insulinique brutale secondaire à la stimulation glucosée et une flèche d'hyperglycémie ne dépassant pas 1,15 g/l.

TEMPS (mn)	*GLYCEMIE (g/l) (Glucose-oxydase)*	*INSULINEMIE (µu/ml)*
0	0,44	30
30	0,85	108
60	1,15	96
90	0,95	50
120	0,75	15
150	0,67	30
180	0,60	30


sulinémie (µu/ml)
glycémie (g/l)
1,15
108
96
0,95
0,85
0,75
0,67
0,60
0,44
50
30
30
15
Temps (mn)
0
30
60
90
120
150
180

Il n'a pas été réalisé d'épreuve au Tolbutamide en raison de la sévérité de certains accidents hypoglycémiques et donc des rìsques qu'elle faisait courir.

Par contre, le diagnostic d'insulinome présumé sur l'ensemble des signes cliniques a été fortement évoqué par une artériographie pratiquée le 4 mars 1974 (Pr. BROUSSIN).

- *Artériographie du tronc coeliaque :*
  Augmentation des collatérales au niveau du hile de la rate avec au temps parenchymateux l'existence d'une flaque vasculaire labile disparaissant à la spléno-portographie de retour.

- *Artériographie de l'artère mésentérique supérieure :*
  Elle confirme l'importance de la vascularisation pancréatico-duodénale et l'on peut apercevoir une artère pancréatique dorsale qui part de la portion initiale de l'artère mésentérique supérieure et qui donne une branche anastomotique à l'artère splénique. Il semble exister à cet endroit un petit réseau qui laisse au temps tardif une opacité parenchymateuse limitée (insulinome ou rate surnuméraire ?).

Une laparotomie exploratrice s'imposait donc : l'utilité d'une telle intervention a été exposée à Mme BER... ; elle en a accepté le principe, mais pour des raisons de convenances personnelles, elle a quitté le service contre avis médical, au moment de la transférer à la Clinique chirurgicale du Pr. DOUTRE.

Nous perdons sa trace jusqu'au 25 mai 1974 : il est probable que jusque là elle s'est accommodée avec plus ou moins de bonheur de ses manifestations hypoglycémiques en prenant de multiples repas riches en glucides. A cette époque, elle est donc hospitalisée dans le Service du Pr. DOUTRE, mais totalement obnubilée par son asthme, et

ne prenant pas en considération l'affection pancréatique dont elle souffre, de nombreux conflits éclatent avec le personnel infirmier et elle regagne une nouvelle fois son domicile.

Des examens biologiques pratiqués lors de ce séjour ont montré l'existence d'un taux de glycémie à 0,28 g/l ne s'accompagnant pourtant que de fugaces manifestations visuelles.

Nous la revoyons le 13 juillet 1974, et un traitement par DIAZOXIDE, à doses modérées est mis en route, mais rapidement abandonné puisqu'il semble que la malade ne puisse être correctement surveillée.

Effectivement, nous n'avons plus eu de nouvelles de Mme BER... depuis cette date.

OBSERVATION N° 5 : Mme LAC...

1 - Il s'agit d'une femme de 33 ans, sans profession, originaire de la Dordogne, mariée et mère de trois enfants dont un est décédé en bas âge.

Le vendredi 31 mai 1974, Mme Jeanne LAC..., jusque là en bonne santé apparente, présente des troubles à type de *vertiges rotatoires* vers 16 h environ, et se prolongeant jusqu'à 17 heures. Elle décrit ensuite une impossibilité à coordonner ses actes courants et à enchaîner ses différents travaux.

Le lendemain, les mêmes phénomènes vertigineux se reproduisent à la même heure, entraînant une marche ébrieuse (la malade se cogne aux meubles), ainsi que le dimanche à table où se surajoute alors un épisode de *désorientation spatiotemporelle*. La fin de la crise est marquée par une *amnésie* totale des faits.

Le lundi 3 juin à 8 h et jusqu'à 10 h, après le petit-déjeuner, les mêmes incidents se reproduisent et progressivement la malade sombre dans le *coma* en fin d'après-midi. Le lendemain matin, elle ne peut répondre aux questions posées et semble obnubilée.

Un tel tableau la fait conduire à l'Hôpital psychiatrique de Vauclaire où cet état d'obnubilation évolue de nouveau vers un coma calme, sans mouvements anormaux, mais avec hypersudation et hypothermie. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis et il existe un signe de Babinski bilatéral. La glycémie faite en urgence est à 0,30 g/l. Le retour à la normale avec amnésie des faits est apporté par l'injection intra-veineuse d'une ampoule de Sérum Glucosé hypertonique.

2 - Elle est alors confiée au Service du Pr AUBERTIN.

A son entrée le 4 juin 1974, on est en présence d'une malade jeune, présentant une importante *obésité* de type gynoïde (95 kg pour 1,64 m) et dont le visage est couvert de sueurs. Elle est apyrétique.

Malgré une légère obnubilation persistante l'interrogatoire de la malade, et aussi de son entourage, permet de noter quelques faits importants :

- l'allure parfois franchement *psychiatrique* des accidents hypoglycémiques.
- leur répétition fréquente au cours des trois derniers jours et leur *absence de systématisation au point de vue horaire*.

L'étude des antécédents personnels de Mme LAC... permet de mettre en évidence une boulimie importante à base de sucreries et de fruits, boulimie apparue depuis quelques mois et responsable sans doute de l'accentuation rapide de son obésité (prise de 15 kg de poids en 2 ans !).

D'autre part, malgré l'absence apparente d'hérédité diabétique, des examens biologiques pratiqués lors de la première grossesse de la malade auraient permis de porter un diagnostic de *pré-diabète*. Lors de ses trois grossesses d'ailleurs, Mme LAC..., bien qu'elle ait suivi d'elle-même un régime hypoglucidique, a présenté en fin d'évolution des traces de glycosurie. Les trois grossesses ont abouti à la naissance d'enfants dont le poids était supérieur à 4 kg (césarienne pour le troisième enfant).

Enfin, on ne note pas d'alcoolisme.

L'examen minutieux de la malade n'apporte que peu de renseignements. Outre un signe de Babinski bilatéral isolé, il n'existe aucun trouble sensitif moteur ou sensoriel. La palpation de l'abdomen est normale, le foie n'est pas augmenté de volume, il n'y a pas de splénomégalie. On ne trouve pas de masse mésenchymateuse. Aucun signe d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire n'est retrouvé. Le reste de l'examen n'apporte aucun élément notable.

3 - Un bilan biologique pratiqué le 5 juin à jeun permet avant tout de constater une *glycémie effondrée* à 0,24 g/l (méthode à la glucose oxydase).

Par ailleurs :

- Urée = 0,24 g/l
- Lipides = 6,5 g/l
- Cholestérol = 1,79 g/l
- Protides = 72 g/l (dont 58 % d'albumine,
  3 % α 1 globulines
  9 % α 2,
  13 % de β et
  17 % de γ).

- V.S. = 43 mm à la 1è heure, 74 mm à la 2è.

- Hémogramme = 4 920 000 globules rouges par mm^3
  8 800 globules blancs par mm^3
  (60 polynucléaires,
  40 lymphocytes)

- Ionogramme non perturbé

- FOnd d'œil et radiographie pulmonaire : pas d'anomalies.

Entre temps, la malade devait faire *plusieurs accidents hypoglycémiques* : le 5 à 15 h et 18 h, le 6 à 7 h 30 avec hypersudation et confusion mentale variables d'une crise à l'autre.

A chaque fois; la disparition des signes nécessitait une quantité de Sérum Glucosé hypertonique comprise entre 20 et 40 cc.

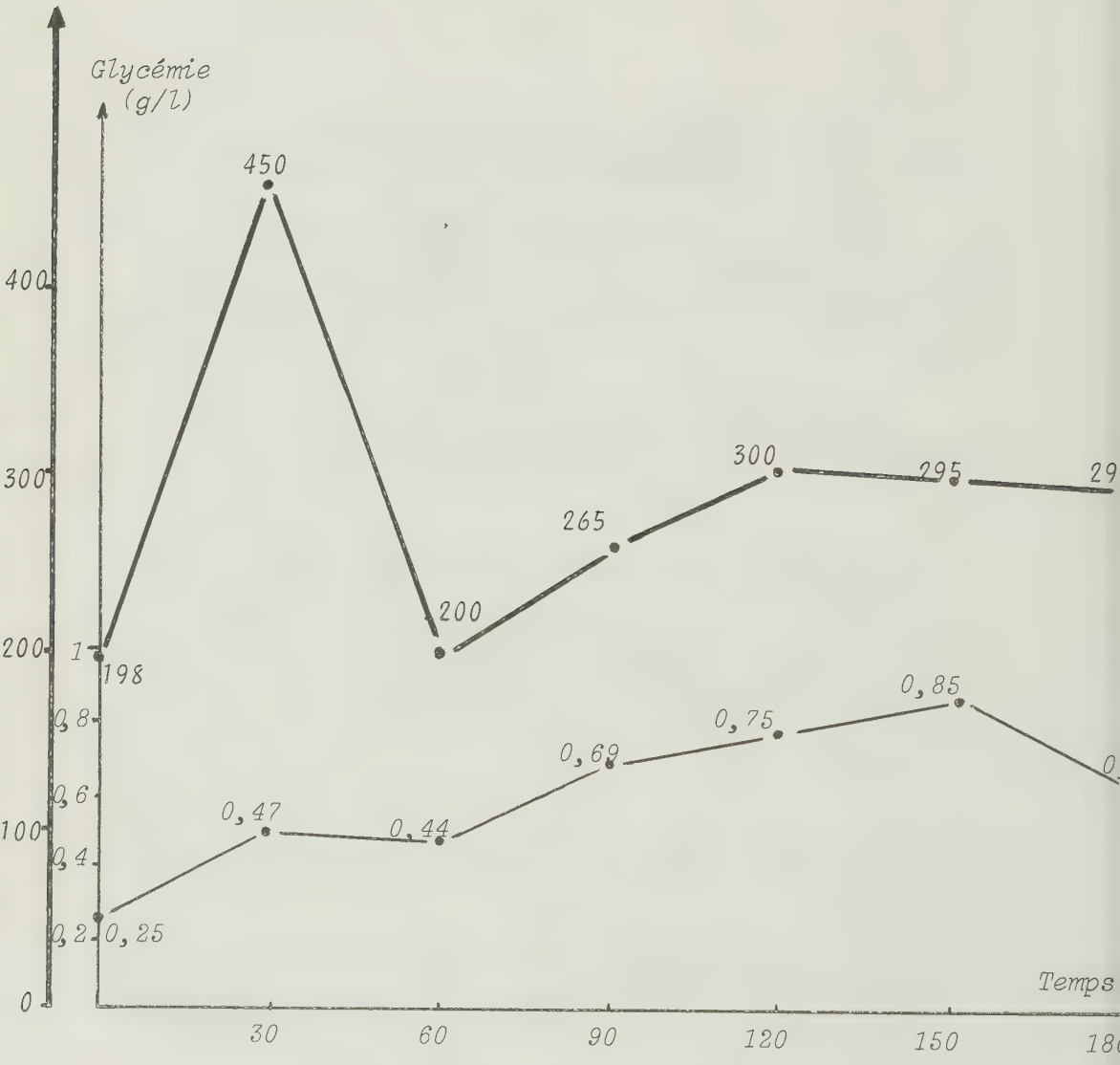
Le 7 juin 1974, à 7 h débutait une nouvelle crise. Un dosage d'*insulinémie* révélait alors un taux très élevé = 284 µU/ml.

4 - De nouveaux examens complémentaires étaient entrepris les jours suivants :

Une épreuve d'*hyperglycémie provoquée par voie orale* s'avérait franchement pathologique puisqu'elle débutait à 0,25 g/l pour terminer à 0,60 g/l avec aux 60 et 120è minutes des cassures de la courbe à 0,50 et 0,60 g/l.

Quant aux dosages d'insulinémie concomitants, ils montrèrent des taux extraordinairement élevés.

TEMPS (mn)	*GLYCEMIE (g/l) (Glucose-oxydase)*	*INSULINEMIE (µu/ml)*
0	0,25	198
30	0,47	450
60	0,44	200
90	0,69	265
120	0,75	300
150	0,85	295
180	0,63	290


Glycémie
(g/l)
450
400
300
200
100
0
1
0,8
0,6
0,4
0,2
198
0,25
0,47
0,44
0,69
0,75
0,85
200
265
300
295
29
Temps
30
60
90
120
150
18

L'épreuve de jeûne et le test au TOLBUTAMIDE n'ont pas été réalisés en raison du contexte clinique.

5 - Par contre, une artériographie sélective a été rapidement réalisée le 10 juin (Pr. BROUSSIN).

- *Artériographie du tronc coeliaque :*
  Elle monte une grosse rate vascularisée par une artère tendue qui présente quelques petites branches se dirigeant vers la queue du pancréas. En particulier, au temps artériolaire une branche semble naître en avant de la branche splénique supérieure donnant une image typique d'écartement terminal avec encorbellement. Au voisinage de cette région on peut mettre en évidence un renforcement des artérioles.
  Quant au temps parenchymateux, il laissait apparaître une image opaque arrondie, régulièrement circonscrite de densité homogène au niveau du hile splénique, image qui semblait signer la présence d'une formation tumorale à ce niveau.

- *Artériographie de l'artère mésentérique supérieure :*
  Elle n'a fait que confirmer les images précédentes, en particulier la notion d'encorbellement.
  Par contre, il était plus intéressant de cathétériser l'artère hépatique afin de pratiquer un examen sélectif de ce vaisseau. Elle apporta, en effet, d'utiles renseignements : on pouvait voir des images distales en "vrilles de vigne", témoins d'une discrète hypertension portale, en rapport avec la splénomégalie. On pouvait noter également l'importance d'un temps veineux de retour. Il ne semblait donc pas exister d'images métastatiques.

Un nouveau dosage de glycémie pratiqué le lendemain mettait en évidence une nouvelle fois un taux inférieur à 0,40 g/l (0,34 g/l).

Après un bilan hépatique et un contrôle de la crase sanguine qui s'avéraient parfaitement normaux, la malade était alors transférée dans le Service du Pr. DOUTRE en vue de l'intervention.

6 - L'intervention (Dr GOUFFRANT) eu lieu le 18 juin 1974. Après une incision médiane sus-ombilicale, la palpation du hile de la rate montre qu'il existe une petite masse qu'il n'est pas possible d'identifier tout d'abord. Mais à travers le méso-côlon transverse, un peu à gauche de la ligne médiane, est perçue une tumeur plus ferme au sein du parenchyme pancréatique. Après dissection du ligament gastro-colique, la tumeur est alors bien visible tranchant par son aspect "lie de vin" du reste du parenchyme avoisinant.

Mais en poursuivant la dissection du bord inférieur de la glande, une seconde tuméfaction est découverte au niveau du hile splénique qu'il est difficile de distinguer entre un nésidioblastome, ou une rate surnuméraire, et qui correspond à l'image artériographique.

Une spléno-pancréatectomie gauche est réalisée, suivie après ligature de l'artère splénique à son origine, d'une pancréatectomie sub-totale.

Fermeture après cholecystostomie de décharge et drainage.

7 - Dans *les suites opératoires* se manifestait alors un diabète sévère (glycémies plusieurs fois supérieures à 3 g) avec acidocétose. Un dosage d'insulinémie post-opératoire s'avérait normal (14 µU/ml).

De nouveau transférée dans le Service du Pr. AUBERTIN, elle devait présenter, dans la soirée du 20, malgré la réanimation insulinique et hydroélectrique entreprise, un *coma hyperosmolaire*, avec hyperthermie brutale.

Le 21 à 0 h 30 apparaissaient des convulsions généralisées entraînant l'exitus.

8 - *L'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires* donna les renseignements suivants :

a - La formation tumorale située au niveau du hile splénique, et visible à l'artériographie, était constituée de pulpe rouge : il s'agissait donc d'une rate accessoire.

b - Mais au sein de la tumeur corporéale, on pouvait mettre en évidence des cordons cellulaires grêles et irrégulièrement anastomosés avec petites cellules polyédriques éosinophiles. Les noyaux sont plus ou moins volumineux, et les images de mitoses sont visibles, mais rares. Enfin, il existe entre ces formations de très nombreux capillaires dilatés à caractère sinusoïde. Il pourrait donc s'agir d'un *nésidioblastome, très vraisemblablement malin.*

c - Par ailleurs, le parenchyme voisin ne présente pas d'hyperplasie.

9 - Enfin, une *vérification anatomique* fut pratiquée pour déterminer les causes du décès : outre de nombreuses taches de bougies présentes sur la partie de glande pancréatique restante, on notait la présence d'une thrombose massive des cavités droites du cœur et de l'artère pulmonaire, avec caillot très organisé moulant la bifurcation artérielle pulmonaire.

Le foie, jaunâtre, friable et fragile, ne contenait pas de métastases.

C O N C L U S I O N S

Cinq cas cliniques observés dans les Services du Professeur AUBERTIN et du Professeur DOUTRE ont été donc ici résumés. Ils possèdent chacun leur particularité que nous essaierons de résumer.

A - Dans le cas n° 1, la symptomatologie est assez typique quoique bâtarde, et les élément de la triade de Whipple sont présents. On note la présence d'épisodes comateux. La glycémie est basse, mais stable aux alentours de 0,50 g/l. L'épreuve de jeûne est fortement positive, le test au Tolbutamide caractéristique en particulier la courbe insulinique. On ne peut retirer par contre que peu d'enseignements de l'hyperglycémie provoquée par voie orale. L'artériographie confirme le diagnostic en objectivant l'adénome et l'intervention permet d'énucléer la tumeur. Suites opératoires simples et guérison.

B - Dans le cas n° 2, la symptomatologie est trompeuse faisant errer le diagnostic avant qu'apparaissent les notions de sudation, d'asthénie, de faim et de réversibilité par ingestion de sucre, caractères typiques d'une hypoglycémie. On trouve des glycémies basses comprises entre 0,25 et 0,35 g/l à jeun, mais il n'est pas noté de coma. Là encore, l'hyperglycémie provoquée n'est pas typique tandis que le test au Tolbutamide s'avère franchement pathologique. L'artériographie ne peut apporter de conclusions et l'intervention ne découvre qu'une hyperplasie diffuse (spléno-pancréatectomie gauche). Guérison. On peut remarquer dans ce cas une évolution clinico-biologique sans "à-coups".

C - Le cas n° 3 est caractéristique par l'ancienneté des troubles et leur faible aggravation au cours des années. D'autre part, une corticothérapie au long cours va fausser légèrement l'enquête biologique et seul encore le test au Tolbutamide permet de suspecter l'étiologie pancréatique. L'hyperplasie est fortement évoquée devant les images artériographiques, mais aucune preuve ne pourra être apportée. A noter que les taux de glycémie ont toujours été supérieurs à 0,50 g/l.

D - Cas n° 4 : Ici encore on reconnaît la notion d'une longue évolution avec pourtant tableau clinique évocateur (manifestations psychiatriques). Les glycémies sont basses, les tests dynamiques très en faveur d'une étiologie pancréatique. Malheureusement, l'image artériographique suspectant une tumeur caudale ne pourra, là non plus, être vérifiée par une intervention curatrice en raison du caractère indocile de la malade.

E - Enfin, le cas n° 5 est particulier. En effet :
- la découverte des troubles est très récente et leur aggravation rapide. Il existe la notion de coma.
- l'obésité est considérable. On retrouve un terrain diabétique.
- L'insulinémie atteint des taux considérables et la glycémie a des valeurs effondrées.
- tous les test dynamiques sont pathologiques.
- l'intervention mal supportée a entraîné le décès.
- enfin, il s'agit vraisemblablement d'un carcinome.

TROISIEME PARTIE :

TUMEURS LANGERHANSIENNES

I - ETIOLOGIE - DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

---

1 - FREQUENCE

Il est très difficile de déterminer la fréquence exacte des tumeurs langerhansiennes car :

- Les signes cliniques particulièrement trompeurs font longtemps errer le diagnostic (les tumeurs langerhansiennes sont encore parfois de nos jours des découvertes d'autopsies !).

- Un certain nombre de cas n'ont pas été publiés.

- Enfin, il est à noter que le diagnostic est souvent porté en Europe et en Amérique du Nord, c'est-à-dire dans les pays où la race blanche est prédominante. Nous manquons de cas et de statistiques concernant les autres races.

De ce fait, nous sommes obligés de nous baser sur les différentes publications parues jusqu'à maintenant et qui font état, actuellement en 1974, d'environ 1 800 cas analysés. En faisant la moyenne des fréquences observées par divers auteurs (HOWARD, LAURENT, etc...), on peut estimer la présence d'une tumeur pancréatique insulinosécrétante dans une proportion variant d'1 pour 2 000 à 1 pour 4 000.

Il s'agit donc d'un syndrome rare, mais non exceptionnel !

2 - SEXE

Ni l'homme, ni la femme ne semblent atteints préférentiellement : la majorité des auteurs sont néanmoins d'accord pour rapporter qu'il existe une très légère prédominance du sexe féminin : environ 55 % contre 45 % pour le sexe masculin.

Toutefois, notre étude comporte cinq cas, tous féminins.

Mais, il faut cependant remarquer que, d'une manière générale, l'âge moyen des hommes porteurs de tumeurs langerhansiennes est inférieur à celui des femmes.

Il est à noter d'autre part que le sexe n'influe, ni sur le type, ni sur le nombre, ni sur la localisation des tumeurs.

3 - AGE

Nos observations s'échelonnent entre 33 et 67 ans (33, 49, 53, 61 et 67 ans).

D'après LAURENT et DEBRY, l'âge moyen de découverte d'une tumeur langerhansienne est de 41 ans (statistiques sur 850 cas publiés). Mais, aucune époque de la vie n'est indemne de l'affection.

Elles sont exceptionnelles avant 10 ans (3,4 % des cas) bien qu'on connaisse de nombreux cas d'hypoglycémie néo-natale d'origine pancréatique (ROCHICCIOLI).

Chez le vieillard, la maladie est également rare, mais il est vrai que les tranches d'âge, supérieures à 50 ans, sont moins nombreuses. De toutes façons, certaines observations, concernant des vieillards de plus de 80 ans, prouvent qu'il ne faut pas écarter, à priori, ce diagnostic au-delà de 75 ans (HOWARD = un cas de 84 ans, MALHER un cas de 82 ans...).

Il faut remarquer, par contre, que les tumeurs malignes sont plus souvent rencontrées à l'âge mûr.

4 - FACTEURS FAVORISANTS

De nombreux auteurs ont invoqué des facteurs pouvant intervenir dans la genèse des tumeurs langerhansiennes :

A - C'est ainsi qu'il semble exister un *facteur familial* : il est troublant de constater parfois que plusieurs membres d'une même famille sont ou seront porteurs d'insulinome (COULONJOU - frère et sœur).

B - De même, l'association d'un nésidioblastome à d'autres adénomes des glandes endocrines permet de faire parler *d'adénomatose*. Cette association est rare, mais dans tous les cas, différents auteurs ont pu mettre en évidence le caractère familial de cette maladie. Il ne fait pas de doute d'ailleurs qu'il existe un support génétique.

C - Enfin, de nombreux auteurs ont démontré le rôle favorisant du *diabète* et de la *grossesse*.
De même que pour la polyadénomatose, nous y reviendrons plus en détail lors de l'étude des formes cliniques.

II - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

---

1 - CARACTERES GENERAUX

Avant d'envisager l'étude des caractères macroscopiques et histologiques des tumeurs langerhansiennes, il est bon d'envisager quelques uns de leurs caractères communs.

A - LE NOMBRE

Une statistique portant sur 850 cas (LAURENT) montre un taux de :

88 % de tumeur unique
8 % de tumeurs multiples
4 % de franche adénomatose.

B - LA TAILLE

Dans les cas 1 et 5, les tumeurs retrouvées à l'intervention étaient de la grosseur d'une cerise.

La taille des insulinomes est extrêmement variable puisqu'elle peut aller d'un millimètre à plusieurs centimètres.

Dans le travail de HOWARD, 15 % des tumeurs ont entre un et trois centimètres de diamètre.

Nous reprendrons les travaux de LAURENT, DEBRY et FLOQUET (cf) pour constater que les grosses tumeurs ont plus de chances d'être malignes. Il est à noter que les petites tumeurs passent facilement inaperçues à la palpation.

TUMEUR	*TAILLE INF. A 5 MN*	*DE 5 A 10 MM*	*DE 10 A 50 MM*	*TAILLE SUP. A 50 MM*
BENIGNE	20 (5 %)	109 (28 %)	259 (65 %)	8 (2 %)
MALIGNE	1 (1 %)	10 (9 %)	65 (61 %)	31 (29 %)
TOTAL	21 (4 %)	119 (24 %)	324 (64 %)	39 (8 %)

C - LA LOCALISATION

	HOWARD (250 cas)	*CRAIN ET THORN (93 cas)*	*AIRD (100 cas)*	*BREIDAHL (73 cas)*	*LAURENT et Coll*
QUEUE	84 (30 %)	35	25	28	33
UNION DU CORPS ET DE LA QUEUE	25 (9 %)	-	-	4	8
CORPS	62 (24 %)	25	30	22	20
ISTHME	10 (7 %)	-	-	-	8
TETE	66 (28 %)	33	45	19	27
PROC^{S} INCINATUS	3 (2 %)	-	-	-	1
ECTOPIQUE	-	-	-	-	-

Elle est très importante à connaître en raison des sanctions chirurgicales qui en découlent. Sur deux tumeurs retrouvées à l'intervention, une était située dans la tête, l'autre dans la portion corporéale (jonction corps queue). Tous les auteurs admettent une répartition assez égale suivant les différentes parties du pancréas avec peut-être une légère prédilection pour la queue (mais il est vrai que les îlots de Langerhans y sont plus nombreux que dans le reste de la glande).

Les plus importants travaux sont résumés dans le tableau ci-dessus.

2 - ETUDE MACROSCOPIQUE ET HISTOLOGIQUE

Comme pour la plupart des tumeurs endocrines, il est difficile de distinguer tumeur maligne et bénigne.

Il existe en effet des tumeurs à malignité certaine parce qu'elles envahissent les organes voisins où donnent des métastases. Mais, pour beaucoup d'autres, malgré qu'elles présentent une limite nette, les données macroscopiques et même histologiques ne peuvent fournir que peu de renseignements sur l'évolution du processus tumoral.

C'est ainsi que les tumeurs à l'aspect manifestement bénin donneront des métastases, tandis que d'autres, à limites imparfaites ou s'accompagnant d'extensions vasculaires auront une évolution parfaitement bénigne.

Malgré tout, pour la clarté de l'étude, nous distinguerons :

- *Les tumeurs manifestement malignes*, c'est-à-dire les tumeurs ayant donné des métastases, ou s'étant étendues loco-régionalement ou qui possèdent des caractères histologiques nets de malignité.

- *Les tumeurs manifestement bénignes*, bien limitées, sans métastases décelables au cours des diverses explorations ou à l'autopsie.

A - CARCINOMES LANGERHANSIENS

• Il s'agit souvent de tumeurs mal limitées, uni ou pluri nodulaires, intéressant tout ou partie du pancréas, de volume par conséquent variable et de consistance plus ou moins ferme selon l'importance du stroma.

• Ils siègent le plus souvent au niveau de la queue ou de la jonction corps-queue (2/3 des cas). Ils sont souvent uniques.

• Les *métastases* intéressent (comme le montre l'étude de BRODER et CARTER) essentiellement le foie, les organes et ganglions régionaux.

	METASTASES DIAGNOSTIQUEES	*METASTASES DECOUVERTES A L'AUTOPSIE*
Abdomen		
- Extension locale	5 %	16 %
- Epiploon	10 %	21 %
- Rate	-	5 %
- Surrénales	-	10 %
- Organes pelviens	5 %	-
Foie	93 %	100 %
Système lymphatique		
- Péri-aortique	5 %	16 %
- Péri-pancréatique	10 %	16 %
- Mésentérique	2 %	5 %
Tube digestif	2 %	15 %
Reins	-	
Autres organes	Thyroïde, péricarde, plèvre, os...	

• Histologiquement (après coloration à la fuschine paraldehyde de Gomori ou au D.O.D. de Barnett et Seligmann ou bien encore à la pynacynole métachromasia de Yakovac) les carcinomes langerhansiens fonctionnels peuvent se présenter sous deux aspects différents :

. Ou bien la prolifération tumorale, faite de cellules bien différenciées, ne présente aucun caractère histologique et cytologique de malignité. La structure est celle des tumeurs apparemment bénignes que nous décrirons plus loin.

. Ou bien la prolifération tumorale est beaucoup plus anarchique, ressemblant à celle de l'adéno-carcinome pancréatique. Il existe de grandes variations cellulaires avec des aspects très malins, l'architecture cellulaire adopte une constitution trabéculaire ou alvéolaire ; la tumeur infiltre le parenchyme voisin et il n'existe donc aucun doute quant à la malignité.

Il est à noter que les métastases reproduisent souvent fidèlement l'architecture de la tumeur pancréatique, et permettent parfois, à elles seules, de porter le diagnostic de malignité.

Enfin, il est remarquable de noter que ces tumeurs malignes prennent mal les colorants classiquement employés.

B - ADENOMES LANGERHANSIENS

1 - Macroscopie

Dans la plupart des cas, le volume des adénomes est inférieur à celui des carcinomes : de l'ordre de 2 cm de moyenne ; il peut cependant être microscopique et n'être retrouvé qu'à l'examen histologique. De volumineux adénomes ont été décrits, mais il semble que ce soit un fait rare. Il convient de signaler néanmoins qu'il n'existe pas de relation entre le volume de la tumeur et son activité sécrétoire. Enfin, il est généralement admis que les tumeurs les plus volumineuses ont davantage de chances de présenter une évolution maligne.

L'adénome est très souvent unique, rarement multiple. Au delà de trois tumeurs, il faut discuter l'adénomatose. Le caractère unique d'un adénome ne peut être prouvé que lorsque l'on constate la disparition des signes d'hypoglycémie après son exérèse.

Il se présente le plus souvent comme une formation nodulaire, arrondie ou ovoïde, encapsulée, bombant à la surface et alors facilement énucléable ou bien enchassée dans la glande et alors difficilement perçue à la palpation. Parfois, elle peut être développée dans le tissu péripancréatique, adoptant une forme pédiculée.

Leur surface est généralement régulière, mais peut être parfois bosselée. La couleur des adénomes est le plus souvent rougeâtre, ce qui les fait comparer à une cerise mûre ; mais elle peut varier pour aller du rose au brun violacé (classique teinte "aubergine"), en fonction des remaniements vasculaires. Mais cette couleur est toujours très différente de celle du parenchyme voisin (cas n° 5). Parfois aussi, l'adénome peut avoir un aspect congestif : mais celui-ci est souvent dû aux manipulations nécessitées par sa recherche.

La consistance généralement plus ferme et plus élastique que celle du parenchyme voisin est due à l'abondance du stroma. Elle peut cependant être molle en cas de nécrose, ou plus dure en cas de fibrose ou de calcification.

A la coupe, le nodule est souvent bien limité, en général sans capsule visible. Il n'existe pas de plan de clivage, ce qui fait qu'une véritable énucléation n'est pas possible. Le parenchyme tumoral est assez homogène, sans lobulation ; parfois, il existe des cavités kystiques.

2 - *Histologie*

En 1963, ROSSELIN a aussi défini les critères de bénignité d'un adénome :

- Tumeur entourée par une capsule nette,
- tissu adjacent montrant des signes de compression,
- diamètre souvent inférieur à 1 cm,
- disposition morphologique des cellules tumorales ressemblant à celle de l'état normal.

En fait, les tumeurs langerhansiennes bénignes se présentant classiquement sous la forme d'îlots cellulaires groupés autour de capillaires (aspect endocrine) présentent trois aspects particuliers aujourd'hui classiquement individualisés.

a - L'aspect massif où la prolifération cellulaire présente les caractères d'un énorme îlot de Langerhans, constitué par des cordons de cellules polygonales, groupées autour d'un capillaire (cas n° 1).

b - L'aspect en "rosettes" par agencement radiaire des cellules tumorales autour des capillaires, le pôle sécrétoire de la cellule étant appliqué sur la paroi vasculaire. Les cellules y sont hautes, d'aspect cylindrique.

c - L'aspect trabéculaire : il est représenté par de longs rubans cellulaires de largeur inégale (une ou plusieurs rangées de cellules cuboïdes).

Ces travées sont séparées par du tissu conjonctif et un réseau capillaire plus large. Cet aspect est le plus fréquemment rencontré.

Le stroma donne au tissu tumoral son aspect. Dans les deux premiers cas, il est peu développé et possède un caractère adaptatif. Dans le troisième cas, il est remanié, avec hyalinisation concentrique des cloisons, à partir des capillaires, la fibrose y est importante et les capillaires ont un aspect angiomateux, et peuvent avoir disparu. Parfois, il peut former l'essentiel du tissu tumoral (d'où l'absence de corrélation entre le volume de la tumeur et son activité sécrétoire !).

De toute façon, dans tous les cas, les cellules épithéliales sont bien différentiées et possèdent les mêmes caractères que les cellules B normales. ELles prennent, contrairement aux cellules carcinomateuses, beaucoup mieux les colorants spécifiques, quoique les résultats soient inconstants.

Au point de vue cellulaire proprement dit, malgré quelques irrégularités dues aux pressions réciproques, la taille et la forme de la cellule épithéliale varient peu. Le cytoplasme est granuleux, rarement vacuolisé. Le noyau plus gros que dans les cellules normales est le plus souvent opposé au pôle sécrétoire. Au sein d'un même ruban tumoral, les noyaux ne sont cependant pas au même niveau. Cet aspect semblerait correspondre à une différence de cycle sécrétoire entre les différentes tumeurs. L'aspect du noyau est classique, il n'y a jamais d'anomalies ; les mitoses y sont exceptionnelles.

La capsule conjonctive entourant ces tumeurs est en général mince, contenant parfois des dépôts calcaires ; elle est souvent discontinue, mettant en contact la tumeur avec des acinis exocrines.

C - LIMITES DES DONNEES HISTOLOGIQUES "TUMEURS SUSPECTES"

Ce caractère histologique bénin ou malin de la tumeur pancréatique extirpée n'est pas décelé de façon précise.

A côté des adénomes bénins et des carcinomes existent des tumeurs à malignité discutée, encore appelées tumeurs intermédiaires ou *adénoépithéliomas*.

La tumeur peut aussi envahir les vaisseaux, la capsule ; il existe des modifications nucléaires et les mitoses sont fréquentes. Pourtant, ces données histologiques contrastent avec l'évolution clinique : jamais de métastases décelées, pas de récidive après ablation...

De façon générale, un nombre important de tumeurs restent suspectes car la présence d'anomalies nucléocytoplasmiques sont des éléments dont l'interprétation est encore en 1974 délicate.

Ces faits doivent donc inciter à la prudence lors de l'interprétation des coupes histologiques.

D - ETUDE DU PARENCHYME PANCREATIQUE EXTRA-TUMORAL

L'étude du tissu voisin de la tumeur est intéressante dans la mesure où elle permet de prévoir l'existence d'une tumeur sécrétante.

1 - Altération du tissu exocrine

Il ne présente pas de modifications notables. Cependant, on peut parfois distinguer quelques plages de dissociation lobulaire à la périphérie des tumeurs.

Dans le cas des tumeurs malignes, le tissu exocrine peut être fortement comprimé.

2 - Altération du tissu endocrine

L'examen s'efforce de rechercher dans le tissu endocrine voisin une éventuelle hyperplasie (poly ou macronésie) et l'activité sécrétoire des cellules étudiées.

Les modifications sont inconstantes. Souvent, le parenchyme est normal.

Mais, parmi les altérations les plus couramment rencontrées, on peut voir surtout une augmentation des cellules argentaffmes A qui atteignent une proportion de 50 %, au lieu des 30 % classiques (BRUMMELKAMP). L'hyperplasie A est probablement en rapport avec l'hyperinsulinisme. Elle apparaît en effet dans l'hyperinsulinisme expérimental, et peut témoigner d'une suppression de la fonction insulinaire des îlots normaux voisins de la tumeur.

L'hyperplasie A n'est pas constatée. Parfois, on peut constater, dans le tissu voisin de la tumeur, une prédominance de cellules B : il s'agit alors presque toujours d'îlots macronésiques.

Les conclusions de LEGER et LEVI sur cette étude rejoignent celles de très nombreux auteurs :

- S'il existe une *diminution du rapport B/A* par augmentation de cellules A et si l'on n'a pas trouvé d'adénome lors de l'intervention, la tumeur a les plus grandes chances d'exister dans le parenchyme restant.

- L'*augmentation du rapport B/A* serait par contre en faveur d'une hyperplasie langerhansienne.

- Enfin, un *rapport B/A normal* constitue un argument contre un éventuel processus tumoral (cas n° 2).

Mais, dans ces constatations il faut cependant remarquer que les tumeurs peuvent coexister avec un hyperplasie... D'autre part, la répartition des cellules A est très variable selon les îlots.

3 - ETUDE ULTRA STRUCTURALE

Après fixation par gluteraldehyde - acide osmique, la microscopie électronique permet de réunir des renseignements précieux sur l'activité sécrétoire des cellules tumorales, activité à laquelle est liée l'hypoglycémie observée chez les malades. D'autre part, elle apporte des arguments en faveur de l'identification des grains contenus dans les cellules tumorales par la morphologie et le nombre de grains qu'elles contiennent d'une part, et par la densité de leur cytoplasme d'autre part.

1 - C'est ainsi que la plupart des cellules visibles apparaissent peu différenciées : leur cytoplasme est clair et contient peu de grains de sécrétion. Par contre, tous les organites y sont très développés : nombreux ribosomes, ergastoplasme dilaté, appareil de Golgi abondant, de même que le chondriome et les vacuoles.

2 - D'autres cellules au contraire, plus rares, apparaissent plus différenciées : elles prennent moins bien en microscopie optique les colorants que les précédentes. Elles contiennent de très nombreux grains de sécrétion dont les aspects divers, polymorphes peuvent faire évoquer une maturation progressive ; certains sont arrondis, homogènes, bien limités, séparés du cytoplasme environnant. D'autres, par contre, semblent hétérogènes, mal limités, avec une masse sombre centrale. Toutes ont la même taille (environ 150 Å), sont contenues dans des sacs ergastoplasmiques, eux-mêmes entourés d'un halo clair. L'étude au fort grossissement permet parfois de mettre en évidence une structure cristalline au centre du grain.

3 - Il existe par ailleurs un troisième type de cellules qui diffèrent des précédentes par la densité plus grande de leur cytoplasme. La signification de ces "cellules sombres" (CAVALLERO) est inconnue.

Dans tous les cas, au voisinage des capillaires, la polarité sécrétoire des cellules tumorales apparaît évidente. Certains grains de sécrétion fusionnent avec la membrane plasmatique. Ces images de "pynocytose à rebours" (LACY puis LEUNG, THIERY, FLOQUET, LAURENT) sont considérées comme des images d'excrétion. Elles prouvent donc que les cellules tumorales ont une activité excrétrice.

4 - Enfin, beaucoup plus rarement, on peut observer des cellules sans granulation, mais riches en mitochondries, d'autres contenant des inclusions denses de nature lipidique ou des formations multilamellaires ("fenestrated lamellae" de BENCOSME). D'autres cellules également rarissimes ne ressemblant en rien aux trois types précédemment décrits, possèdent des formations ergastoplasmiques très développées (cellules mixtes ?). THIERRY. Enfin, dans les septa fibreux, LEUNG et Coll ont pu observer quelques petits filets nerveux composés de neurites dépourvues de grains de myéline.

Trois grandes différences existent donc par rapport au pancréas normal :

- L'immense majorité des cellules bêta sont des cellules peu différenciées.
- L'existence de quelques cellules différenciées dont la signification est encore mal connue, mais qui pourraient être des cellules de stockage, bourrées de grains de sécrétion.
- Une plus grande proportion de grains miniaturés.

Les autres caractéristiques cytologiques : polarité sécrétoire dirigée vers les capillaires sanguins, formation des grains de sécrétion, excrétion dans les espaces péri-capillaires, sont semblables à celles des cellules bêta normales.

Tous les aspects que nous venons de décrire existent dans les cellules tumorales bénignes et malignes. Dans les carcinomes, où l'étude est plus malaisée en raison des monstrueuses anomalies nucléocytoplasmique, l'excrétion des grains semble toutefois plus importante.

III - ETUDE CLINIQUE

(DIAGNOSTIC DE PRESOMPTION)

---

1 - PHYSIOPATHOLOGIE

Toute baisse de la glycémie au-dessous des valeurs normales entraîne :
- une souffrance du système nerveux central,
- des réactions hormonales secondaires.

A - L'ATTEINTE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

L'énergie nécessaire au fonctionnement du tissu nerveux est principalement fournie par le glucose. Le système nerveux ne peut utiliser que du glucose pour son métabolisme énergétique : il ne peut employer, ni acides aminés, ni acides gras. Le métabolisme cérébral nécessite 60 à 70 mg de glucose par minute, c'est-à-dire environ 100 g par jour. A partir de 50 mg/mn des perturbations apparaissent. A 30 mg/mn c'est le coma. Si la glycémie est aux alentours de 0, le cerveau va vivre sur ses maigres réserves (glycogène intra-cérébral) ce qui ne donne qu'une heure de sursis en coma.

En cas d'hypoglycémie, le premier organe qui souffre est le cerveau : cette souffrance est de type hypoxique par diminution de l'utilisation de l'oxygène.

Les structures cérébrales, dites supérieures, assurant les fonctions neurologiques les plus évoluées (phylogénétiquement plus récentes) sont celles qui présentent la plus forte consommation, et donc qui seront les premières lésées. Par ordre de sensibilité décroissante, ce sont le cortex, le noyau caudé, le thalamus, le bulbe, la moëlle... Cette inégale sensibilité à l'hypoglycémie des structures nerveuses permet d'ordonner les manifestations cliniques du syndrome hypoglycémique en une succession de tableaux de gravité décroissante.

Ainsi, il est classique de décrire :

Réponse adrénalinique	Faiblesse, anxiété, tachycardie, tremblements.
Dépression corticale	Céphalées, troubles visuels, confusion, somnolence, hypotonie, ataxie.
Dépression sous-corticale et diencéphalique	Perte de conscience (coma vigil) mouvements primitifs (grasping) agitation motrice, mydriase.
Dépression mésencéphalique	Spasmes, perte du mouvement conjugué des yeux, Babinski. (On peut cependant voir un signe de Babinski avant la perte de conscience).
Dépression prémyélencéphalique	Rigidité de décérébration, spasmes en extension.
Dépression bulbaire	Coma profond, tachycardie, myosis respiration superficielle.

Ces manifestations neurologiques fonctionnelles disparaissent rapidement lorsque l'apport en glucose est redevenu normal. Toutefois, la prolongation de la souffrance cérébrale conduit à une altération progressive des éléments structuraux l'ipido-protidiques du cerveau. Ainsi, les cellules corticales mourant les premières, le malade conservera, si la glycémie ne remonte pas à temps :

- Tantôt des foyers cicatriciels épileptogènes,
- Tantôt une véritable encéphalopathie post-hypoglycémique avec état démentiel.

L'examen histologique montre alors une nécrose cellulaire avec prolifération des éléments gliaux.

Enfin, il faut noter que l'état vasculaire cérébral joue un grand rôle dans l'établissement du syndrome hypoglycémique. En effet, quand la glycémie chute, la seule chose que puisse faire l'organisme pour ravitailler son encéphale est d'augmenter son flux sanguin cérébral. C'est ainsi que chez les sujets âgés, à l'état vasculaire cérébral déficient, l'hypoglycémie est bien plus dangereuse que chez les sujets jeunes ; si le retentissement circulatoire prédomine dans un hémisphère, on verra apparaître des signes déficitaires unilatéraux.

Outre l'atteinte du système nerveux central, il faut parler de l'atteinte des nerfs périphériques qui est beaucoup plus rare, et qui se manifeste quand l'hypoglycémie est chronique, c'est-à-dire quand la cellule nerveuse emprunte son énergie aux corps cétoniques.

Ces altérations portent essentiellement sur les cellules de la corne antérieure et des glanglions spinaux postérieurs : il en résulte le plus souvent une atteinte sensitivo motrice symétrique et distale avec prédominance au niveau des extrêmités supérieures. Mais de nombreuses modifications peuvent apparaître dans ce schéma.

Ainsi, PARKIN rapporte l'observation d'un insulinome se manifestant par un vertige de Ménière avec hypoacousie.

B - LES REACTIONS HORMONALES SECONDAIRES

Outre une souffrance élective du système nerveux, toute hypoglycémie entraîne l'activation à la fois du bulbe et de l'hypothalamus.

1 - Activation du système réticulaire bulbaire

Celle-ci engendre donc à la fois une réaction sympathique et une réaction para-sympathique.

a - La stimulation sympathique responsable d'une importante libération *d'adrenaline*. Celle-ci entraîne les manifestations neurologiques et psychiques classiquement observées dans toute hypoglycémie : vaso-constriction cutanée, hypertension artérielle, tachycardie, et surtout importante sudation...

Cette réaction adrénergique provoque d'autre part :

- *Une inhibition de la sécrétion insulinique*
- *Une lipolyse périphérique* fournissant au foie du glycerol (néoglucogénèse) et des acides gras (servant à la formation de corps cétoniques qui peuvent, pendant un temps remplir le rôle énergétique).
- *Une glycogénolyse périphérique* libérant du glucose, mais s'opposant à son entrée dans les cellules.

La réaction adrénergique est donc responsable de tous les signes du malaise hypoglycémique, en dehors des signes de souffrance cérébrale.

b - La stimulation para sympathique, elle, se traduit :

- *Physiologiquement* par la libération de glucagon au niveau du pancréas. Cette hormone, nous l'avons vue, active la glycogénolyse hépatique. Elle augmente également la sécrétion d'insuline, mais celle-ci est bloquée par l'adrénaline dans ce cas.

- *Cliniquement* par la sensation de faim impérieuse, avec augmentation des contractions et de la sécrétion gastrique.

2 - *Activation de l'hypothalamus*

Par le jeu du "feed-back", elle a pour conséquence de provoquer une libération de :
- STH qui accroît la lipolyse,
- ACTH qui déclenche une sécrétion de cortisol responsable d'une protéolyse périphérique et d'une activation des enzymes de la néoglucogénèse.

Enfin, l'hyperglycémie étant le stimulus principal de la sécrétion insulinique, toute hypoglycémie entraîne un arrêt de la sécrétion d'insuline.

C - CONSEQUENCES

Plusieurs conclusions peuvent être tirées des faits précédents, conclusions utiles sur le plan pratique pour essayer de comprendre le polymorphisme des signes cliniques.

1 - Tout d'abord l'équation "glycémie basse - insulinémie élevée concomitante" permet d'affirmer l'existence d'îlots de Langerhans sécrétants pour leur propre compte, donc probablement tumoraux ou hyperplasiés.

2 - La symptomatologie dépend plus de la durée de l'hypoglycémie et de la rapidité de son installation, que du taux final de la glycémie (CONN et SELTZER).

. Une chute glycémique rapide induit une réponse adrénalinique brutale : vaso-constriction, tachycardie, pâleur, sueurs,... autant de signes qui seront vivement ressentis par le sujet.

. Une chute lente et prolongée donnera par contre une symptomatologie nerveuse d'origine centrale : céphalées, diplopie, confusion mentale...

. En cas de baisse rapide permanente de la glycémie comme c'est le cas dans les insulinomes, la symptomatologie relève aussi bien d'une irritation du système nerveux central que celle du système neuro-végétatif, et revêt alors un aspect bizarre et déroutant tel que l'apparition d'une hémiplégie, un état psychiatrique...

→ Les hypoglycémies à développement lent sont donc les plus dangereuses car leur diagnostic est difficile.

3 - Nous avons vu que l'hypoglycémie induit une série de réactions hormonales : elles ont pour effet de stimuler la libération de carburants de secours à partir de réserves (glycérol, triglycérides, glycogène).

Une hypoglycémie a donc beaucoup plus de chances d'être bien supportée, si ces systèmes correcteurs sont intacts.

Au contraire, elle pourra avoir une évolution péjorative en cas de déficit des hormones régulatrices (insuffisances hypophysaire ou surrénalienne...), ou s'il existe un dysfonctionnement hépatique.

4 - Les acides gras libres constituants un carburant de secours préférentiellement capté par les tissus glucodépendants, le glucose restant disponible est électivement dérivé vers le cerveau.

Cette réaction et la concentration élevée d'acides gras libres dans le plasma ont pour conséquence une insulino résistance relative transitoire (à la base de l'effet Somogyi).

Nous allons maintenant entreprendre l'étude clinique proprement dite du syndrome hypoglycémique : on entend par là l'ensemble des manifestations cliniques qui apparaissent quand la glycémie s'abaisse au-dessous du seuil physiologique. Mais, il faut souligner qu'il n'y a pas de parallélisme majeur entre l'intensité des signes cliniques et le taux de la glycémie.

Nous l'avons vu, ces signes seront de deux sortes :

- Certaines traduiront la souffrance du système nerveux,
- D'autres seront en rapport avec la sécrétion de catécholamines.

Nous envisagerons classiquement :

- Les signes mineurs d'hypoglycémie
- Les signes majeurs avec :
  . les manifestations paroxystiques.
  . les manifestations permanentes.

2 - SIGNES MINEURS DE L'HYPOGLYCEMIE

Ces signes représentent les phénomènes les plus précoces et les plus fréquemment observés. Ils se reproduisent volontiers de façon identique chez le même malade ; ils peuvent disparaître spontanément ou après ingestion de sucre ; enfin, ils précèdent les accidents majeurs.

Les signes généraux, digestifs et cardio-vasculaires sont la conséquence d'une réponse adrénalinique. Les signes neuro-sensoriels sont la première manifestation de la souffrance cérébrale.

A - SIGNES GENERAUX

Ils sont représentés par des troubles divers d' une très grande fréquence :

1 - Constante et précoce, *l'asthénie* est parfois le seul signe mais aussi le plus fidèle. Nous la retrouvons pratiquement dans les cinq cas étudiés, et particulièrement intense chez Mme LAG... Elle peut aller de la simple fatigue de la fin de matinée, impression de profonde lassitude sans rapport avec l'effort fourni, jusqu'à la grande asthénie physique et psychique.

Dans ce cas, l'asthénie physique est caractérisée par des impressions de pesanteur, de dérobement des jambes ("drop attack") forçant le malade à s'aliter avec parfois une aboulie.

L'asthénie psychique se traduit surtout par un comportement d'une lenteur anormale, où les phases d'apathie sont entrecoupées de brusques accès de colère ou d'agitation. Chez l'enfant, il faut noter une paresse fréquente.

Dans tous les cas, le comportement devient toujours un peu anormal et ceci frappe l'entourage.

Enfin, l'asthénie peut être longtemps isolée.

2 - Mais dans près de la moitié des cas, elle est accompagnée de "*sueurs froides*" qui sont très pathognomoniques de l'hypoglycémie et annoncent très souvent la survenue des signes majeurs. Cette sudation peut être profuse et associée à des *frissons*. On notera d'ailleurs le cas typique du malade brusquement réveillé au cours de la nuit dans un tableau de sueurs, frissons et angoisse (cas n° 2 et 4 - La notion de sudation semble être également présente dans les cinq cas).

3 - En effet, on retrouve souvent des *troubles de sommeil*, troubles évocateurs s'ils surviennent lors de la deuxième moitié de la nuit. On peut noter aussi, de façon assez fréquente des *céphalées* ou des impressions de "tête vide" ; également des *lipothymies* (cas n° 2) avec sensations nauséeuses et vertiges.

Enfin, on peut parfois noter un *tremblement* des extrémités ou même généralisé (cas n° 3).

B - SIGNES DIGESTIFS

Ils sont plus rares. Cependant, ils peuvent égarer le diagnostic lorsqu'ils sont isolés.

Ces troubles vont de la *sensation de faim douloureuse* ("Hunger pain" des auteurs Anglo-Saxons) due à l'hyperkinésie et l'hypersécrétion gastrique consécutive à la réaction vagale aux *crampes épigastriques* violentes, post-prandiales, tardives (cas 2 et 3).

La sensation de faim est bien caractéristique : elle réalise typiquement une fringale d'installation brusque, désagréable, douloureuse, elle devient vite intense, conduisant les malades à ingérer du sucre en grande abondance.

Les crampes épigastriques peuvent devenir très violentes et des irradiations atypiques peuvent conduire à une laparotomie exploratrice. GAUTHIER et LAURENT citent des *crises pseudo-appendiculaires et pseudo-vésiculaires*. CRAIN et THORN estiment à 30 % des carcinomes langerhansiens et à 6 % des adénomes présentant ainsi une symptomatologie abdominale évoquant une étiologie ulcéreuse.

On peut également parfois observer des *vomissements* à jeun, ou bien des nausées violentes. Une crise diarrhéique, des épisodes de *dégoût paradoxal* sont de constatation plus rare.

C - SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

Ils peuvent être au premier plan du tableau clinique :

1 - *L'éréthisme cardio-vasculaire* est souvent une des premières manifestations perçues par le malade : palpitations, angoisse, sensation de gêne thoracique n'ayant pas les caractères d'une douleur angineuse.

A l'examen, on retrouve une tachycardie, une légère élévation des chiffres tensionnels, parfois des extra-systoles. L'électrocardiogramme est normal.

2 - *Les autres phénomènes sont plus rares* :

. Crise d'angine de poitrine dont la particularité est de résister à la Trinitrine, mais de céder à l'absorption de glucides (cas n° 3).

. ASSAN et DEROT rapportent également des cas où l'hypoglycémie est révélatrice de *cardiopathies* : infarctus du myocarde, troubles du rythme (bloc auriculo-ventriculaire...). Mais ces troubles sont très rares dans l'hypoglycémie organique tumorale qui nous intéresse ici.

D - SIGNES NEURO-SENSORIELS

Ils revêtent une grande importance à ce stade du diagnostic. Ils sont représentés par des *crampes*, des *paresthésies*, une *perte de la vigilance* (difficulté de fixer l'attention, torpeur) parfois un début *d'ataxie* (démarche ébrieuse faisant penser que le malade est alcoolique).

Quelques *troubles psychiques* à type de troubles de l'humeur viennent parfois s'y ajouter : tristesse ou bien franche agressivité... l'entourage remarque toujours ces changements d'humeur (cas 1, 3, 4, 5).

Enfin, l'existence de *troubles visuels* sous forme de troubles de l'accommodation, de *diplopie* passagère est de grande valeur si ces troubles surviennent à jeun, où sont déclenchés par l'effort (cas 2).

Tous ces troubles sont extrêmement transitoires et leur reversibilité est totale. D'autre part, ils sont récidivants à heure fixe.

E - AUTRES SIGNES MINEURS

On peut signaler quelques troubles respiratoires à type de dyspnée asthmatiforme ou de bradypnée.

Mais surtout, quelques rares carcinomes langerhansiens peuvent provoquer des douleurs de type solaire.

3 - SIGNES MAJEURS DE L'HYPOGLYCEMIE

Ce sont essentiellement des signes neuropsychiatriques étudiés par ALAJOUANINE et BOUDIN en France, et des signes neurologiques qui sont retrouvés chez environ 80 % des malades porteurs d'hypoglycémie organique tumorale.

A - MANIFESTATIONS PAROXYSTIQUES

1 - Troubles psychiatriques

Etudiés pour la première fois, de façon précise, par BOUDIN, ils sont remarquables par leur polymorphisme, leur variabilité qui font errer le diagnostic et soulever de multiples hypothèses... On pense ainsi à des lipothymies névrotiques, à des manifestations psychiatriques chez un comitial, à un délire paranoïaque et surtout à l'hystérie, erreur fréquente et grave, jusqu'à ce qu'un dosage de la glycémie, parfois pratiqué accidentellement, amène à suspecter leur véritable étiologie.

Ces troubles aigus comportent toujours un élément confusionnel plus ou moins profond :

1 - Pafois, il s'agit d'un *épisode de confusion mentale* avec altération plus ou moins marquée de la conscience, désorientation spatio-temporelle et amnésie parfois complète de l'incident (cas de Mme LAC...). Ces accès peuvent durer de quelques minutes à plusieurs heures.

C'est au cours de ces états que parfois le malade sait qu'il doit se resucrer, ne le fait pas parce qu'il n'arrive pas à trouver l'aliment recherché, ou bien l'ayant trouvé, ne sait comment l'absorber.

2 - Dans d'autres cas, il s'ajoute des *hallucinations diverses, visuelles et auditives*. Au cours de ces épisodes oniriques le comportement et les réactions du patient sont très variables et imprévisibles : libération des instincts ou au contraire comportement enfantin.

3 - Il peut apparaître en outre une *activité psychomotrice* plus ou moins intense et élaborée. Mme BER... passe ainsi dans le cas n° 4 à une alternance de pleurs et de rires, de cris et de grimaces sans raison. De même, le malade peut parler comme un homme ivre, sangloter dans le téléphone, tenir des propos facetieux (cas de BOUDIN) . Parfois, c'est un comportement impulsif avec fugue : le malade, retrouvé en caleçon dans la rue ne peut expliquer ce qu'il fait.

Parfois encore, il est en proie à une agitation immotivée au cours de laquelle il titube, tombe. De même, l'activité peut être coordonnée, mais inhabituelle (se préparer pour aller faire les courses la nuit...).

Dans certains cas, en raison d'hallucinations, on observe des réactions agressives avec menaces, cris, coups : malade frappant sa femme, se heurtant aux chaises (cas 5). Les épisodes peuvent entraîner des actes délictueux aux conséquences médico-légales.

4 - Plus rares sont les *phénomènes dépressifs :* états confusionnels, état dépressif, hypersomnie évoquant la narcolepsie...

Bref, toutes les bizarreries neuropsychiatriques dont l'homme est capable ont été observées et tous les diagnostics ont pu être portés : états délirants, état maniaque, paranoïaque, etc...,

Chez le même malade les troubles psychiques peuvent se reproduire toujours sur le même mode, ou bien être variables d'un jour à l'autre.

Mais deux particularités doivent toujours retenir l'attention :

- L'élément confusionnel constant,
- Le caractère "convulsif" de l'accès, l'absence de séquelles et l'amnésie post-critique.

Notons que ces troubles se retrouvent chez 50 % environ des malades porteurs d'une tumeur langerhansienne sécrétante (CRAIN et THORN). Dans 10 % des cas, ils peuvent s'aggraver et devenir irréversibles constituant un tableau de névrose ou même de démence. HAZARD a même publié un cas d'adénome langerhansien à manifestations psychiatriques dominantes.

2 - Troubles neurologiques

a - Les crises convulsives

L'hypoglycémie est une étiologie très peu importante des épilepsies. Par contre, ces crises convulsives sont fréquemment rencontrées lors des tumeurs insulaires sécrétantes. BREIDAHL en relève 37 sur 91 observations. Fait important, elles sont plus nombreuses chez l'enfant que chez l'adulte.

Tous les types peuvent être observés :

- Crises généralisées avec leurs trois phases classiques, l'amnésie post-critique et la récupération complète.
- Grand Mal ou crise Bravais Jacksonienne chez l'enfant.
- Crises focales de type moteur ou sensitif.
- L'état de mal est exceptionnel.

Mais, le plus souvent, ce sont des crises atypiques faisant volontiers parler de pithiatisme et seul l'électroencéphalogramme permettra de reconnaître leur nature (nous y reviendrons).

Ces crises convulsives ont deux signes particuliers :

- Elles ne sont jamais le seul symptôme : on trouve toujours dans l'anamnèse des épidoses de malaises, troubles psychiques...
- Tous les traitements anti-comitiaux se révèlent d'une parfaite inefficacité.

b - Les troubles moteurs

Malgré leur fréquence, nous n'avons pas eu à les observer. Ils sont également d'allure paroxystique et de survenue brusque. Ils peuvent être isolés ou associés à d'autres manifestations.

Le tableau le plus souvent réalisé est celui d'un *déficit de type central*, à forme d'hémiplégie ou de monoplégie brachiale ou crurale, sans côté préférentiel, plus rarement d'une quadriplégie.

Exceptionnelles sont les *paralysies des nerfs crâniens :* nerfs oculo-moteurs, IXè, XIIè paires (PASSA). Ces troubles peuvent être associés à une anarthrie ou à une aphasie. Ils peuvent parfois révéler une amyotrophie et une abolition des réflexes ostéotendineux.

Environ 20 % des malades possèdent de tels troubles. D'installation brutale, de durée brève, ils disparaissent sans séquelles après ingestion de glucose, mais leur évolution, parfois extensive peut longtemps faire errer le diagnostic.

Mais il faut noter un fait remarquable : si ces troubles moteurs s'observent à tous les âges, l'apparition chez un vieillard et surtout chez un enfant est particulièrement insolite : RYNEARSON relate l'histoire maintenant classique d'une jeune fille de 14 ans, qui se réveillait chaque matin en présentant une hémiplégie, syndrome qui régressait totalement après la prise du petit déjeuner. Il peut se poser parfois le problème d'une métastase cérébrale.

c - Les troubles sensitifs

Sont plus rares : ils accompagnent en règle d'autres manifestations plus bruyantes. Ils semblent être la conséquence d'une irritation des cornes antérieures de la moëlle.

Les *paresthésies* sont le signe le plus précoce et doivent être méticuleusement recherchées par l'interrogatoire : engourdissements, fourmillements, démangeaisons, sensation de brûlure au niveau des pieds et des mains... La topographie péri-buccale est aussi évocatrice (ALAJOUANINE, VAGUE).

Les troubles de la sensibilité profonde sont, eux, beaucoup plus rares (cas 2).

Tous les troubles sensitifs sont également transitoires et disparaissent dans les mêmes conditions que les troubles moteurs.

d - Les troubles sensoriels

Leur précocité est notée par bon nombre d'auteurs et dans plusieurs observations publiées, il est frappant de constater qu'ils existent toujours avant que n'apparaissent d'autres signes cliniques plus typiques.

Les *troubles visuels* sont de loin les plus fréquents, en particulier la *diplopie* que l'on rapprochera facilement de l'atteinte des autres paires crâniennes ; assimilée à une convulsion corticale, c'est un signal - syndrome de grande valeur. Nous l'avons rencontré deux fois.

On peut observer également une amaurose, une amblyopie, des toubles de l'accommodation.

Les troubles de l'équilibre sont moins fréquents, la classique démarche ébrieuse, les vertiges rotatoires rendent parfois la station debout difficile. Le nystagmus passager est fréquemment observé.

Tous ces signes ont un horaire très régulier et restent longtemps isolés.

e - Signes neurologiques divers

On peut relever de nombreux autres signes neurologiques chez les malades porteurs de tumeur langerhansienne lypoglycémiante.

- *La narcolepsie* est relativement fréquente (BOUDIN,ARNOULD) : les malades présentent une grande difficulté à se réveiller et sont souvent confus. Ainsi, Mme LAG... qui avait l'habitude de se lever à 7 h reste peu à peu au lit jusqu'à 10 h 30. Il est rare qu'il s'y associe une cataplexie réalisant alors un syndrome de Gelineau symptomatique. SOMMELET rapporte le cas d'une malade qui présentait au réveil un coma hypotonique et hypothermique avec signe de Babinski bilatéral.

- *Les contractures* sont rares : on peut observer un trismus ou des contractures au niveau des membres. Elles ne sont pas accompagnées d'hypertonie.

- *Les atteintes de type pyramidal* sont exeptionnelles.

3 - Le coma hypoglycémique

Il doit être étudié à part, car le plus souvent, il constitue le terme de l'évolution du syndrome hypoglycémique. Il en constitue d'ailleurs le symptôme pathognomonique : il regroupe en effet quelques un des signes les plus évocateurs de l'hypoglycémie.

Des épisodes comateux ont pu être notés dans les observations n° 1 et 5, c'est-à-dire dans les cas où la chirurgie a permis de retrouver une tumeur. Le coma fut particulièrement sévère dans le cas 5.

La survenue peut être brutale, sans aucun prodrome, pseudo-apoplectique, et l'on cite classiquement le coma de survenue nocturne (fin de la nuit, c'est-à-dire fin de la période de jeûne la plus longue du nycthémère). Mais, la plupart du temps, le coma est précédé de nombreux prodromes très évocateurs qui ne sont autres que les signes mineurs ou majeurs, neurologiques ou psychiatriques, que nous venons de voir, et qui n'ont pas régressé spontanément ou après apport insuffisant de glucose.

C'est un coma généralement assez profond car le malade a une réceptivité très abaissée. Il ressemble à un coma vasculaire (erreur fréquente !), mais il n'y a pas de signes de localisation, seulement des signes de souffrance cérébrale diffuse.

Le visage est pâle, la peau est moite, des gouttelettes de sueur sont bien visibles sur le front et les tempes. Le cœur est rapide mais régulier, la tension artérielle parfois un peu élevée. La respiration est normale : il n'y a pas en particulier d'hyperpnée (ce qui élimine les acidoses : acidocétose et acidose lactique). On remarque aussi que la malade n'est pas déshydraté (il ne s'agit donc pas d'un coma hyperosmolaire). Le pouls rapide, la tendance à l'hypothermie et le myosis n'apportent rien de positif au diagnostic. Le malade est le plus souvent calme mais plus volontiers en proie à une agitation psychomotrice intense : il prononce des paroles incohérentes, parfois quelques cris ; des myoclonies sont fréquemment observées, parfois même une crise convulsive.

Dans nos deux cas, il s'est toujours agi de coma calme, sans hyperpnée, mais avec hypersudation importante qui ne ressemblait en rien à des ictus vasculaires.

L'examen révèle une hypertonie diffuse avec une simple raideur ou de véritables contractures (trismus). On retrouve souvent un syndrome pyramidal (clonus de la rotule, trépidation épileptoïde du pied) avec hyperéflectivité tendineuse et signe de Babinski bilatéral. Cet état suggère le diagnostic d'hémorragie méningée, corroboré par le fait qu'il peut exister des signes déficitaires unilatéraux (rarissimes cependant).

Le stade de dépression sous corticale peut durer ainsi durant quelques heures en l'absence de traitement. Mais, l'atteinte mésencéphalique et myélencéphalique transforme progressivement le tableau clinique. L'aspect du malade se modifie, le faciès devient congestif, la respiration s'accélère et devient superficielle, les pupilles se mettent en mydriase et ne réagissent plus à la lumière. Le cœur se ralentit, la tension artérielle baisse. La profondeur du coma augmente, le malade ne réagit plus aux stimuli, tandis qu'à l'hypertonie succède un état de flaccidité. A ce stade, la guérison reste possible, mais les séquelles neuropsychiques sont fréquentes et définitives. En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers la mort dans un état de collapsus cardio-vasculaire.

Si la séméiologie de ces comas présente une certaine homogénéité, il n'en est pas de même pour leur évolution lointaine. Ils peuvent durer de quelques minutes à plusieurs jours (30 h dans le cas 1), mais la plus grande partie est heureusement réversible.

Cependant, LAURENT pense que l'évolution est très imprévisible. On peut distinguer 3 cas (PY) :

- Guérison sans séquelle après apport de sérum glucosé = 30 % des cas.
- Coma partiellement réversible laissant des séquelles motrices ou psychiatriques malgré le glucose. Cette éventualité est observée surtout chez le vieillard et fait évoquer l'existence d'une fragilité vasculaire.

- Evolution vers des séquelles graves qui font partie des signes permanents de l'hypoglycémie.

Si le pronostic des ces comas est extrêmement difficile, un certain nombre d'éléments ont une valeur certaine pour présumer de l'évolution : l'existence d'une fragilité vasculaire, la répétition de tels comas, leur prolongation, sont des facteurs péjoratifs.

Du tableau clinique d'un tel coma, nous retiendrons donc en faveur de l'étiologie hypoglycémique : l'horaire particulier, les contractures et le signe de Babinski bilatéral. Mais, de toutes façons, le diagnostic ne pourra être porté avec certitude qu'après le dosage de la glycémie en urgence (qui peut être effectué d'ailleurs très rapidement avec des bandes imprégnées de glucose oxydase ne nécessitant que quelques gouttes de sang capillaire). En effet, malgré l'absence de parallélisme clinico-biologique, la glycémie est souvent inférieure à 0,40 g/litre. Il est d'ailleurs une règle à ne pas transiger : toujours effectuer un dosage de glycémie en présence de tout coma, même si l'hémorragie méningée, l'hémiplégie ou même l'alcoolisme paraissent évidents.

Chez les malades porteurs de tumeurs langerhansiennes, rares sont ceux qui n'ont pas présenté le coma, ou même de narcolepsie, son équivalent mineur. Parfois, il peut même inaugurer l'histoire clinique. GAUTHIER observe des comas dans 69 % des cas, LEGER dans 89 %.

B - MANIFESTATIONS PERMANENTES

Du coma qui se prolonge aux états démentiels, ces manifestations permanentes sont extrêmement variables, et sont la cause de difficultés diagnostiques, tant par leur caractère durable que par leur polymorphisme.

Elles ont été décrites pour la première fois par BOUDIN en 1945 et étudiées par BREIDAHL et MULDER.

1 - Les amyotrophies

Elles font suite aux accidents hypoglycémiques graves : coma prolongé, convulsions sévères. La constitution en est progressive et demande parfois plusieurs années. Nous n'en avons pas retrouvé dans nos exemples.

Elles seraient en rapport avec une atteinte de la corne antérieure de la moëlle.

a - Amyotrophie neurogène

(LAROCHE : 1er cas rapporté en 1928.)

Remarquablement décrite par BERTOYE et coll.

L'atteinte est distale et symétrique (quatre membres touchés proportionnellement). Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis ou diminués (achiléens surtout). Il existe une diminution très nette de la force musculaire intéressant les extrêmités. MULDER en 1946 décrit ainsi une atteinte particulièrement évocatrice des interosseux. Si des paresthésies parcourent souvent les territoires amyotrophiques, ainsi que la région péri-buccale, on ne note guère de troubles de la sensibilité objective, si ce n'est une atteinte discrète de la sensibilité profonde. Il existe de plus des troubles trophiques.

Le liquide céphalo-rachidien présente une hypoglycorachie et une hyperprotéinorachie (BERTOYE). L'électromyogramme confirme, en général, l'atteinte neurogène et le muscle est souvent normal à la biopsie. Pourtant, LEVRAT note des signes de myosite et BERTOYE trouve chez plusieurs de ses malades une vitesse de conduction abaissée avec un allongement du temps de latence distale, aspect très évocateur d'une radiculoneuropathie. La localisation lésionnelle au niveau du 2è neurone moteur semble donc encore prêter à discussion, bien que le siège distal de l'impotence, l'atrophie et la présence de fasciculations plaident en faveur de l'atteinte des cornes antérieures de la moëlle ; les observations anatomiques montrant l'existence d'un appauvrissement cellulaire avec images de chromatolyse, neuronophagie semblent confirmer ce fait. D'ailleurs, expérimentalement, l'injection de doses massives

d'insuline chez l'animal provoque des lésions dégénératives des cornes antérieures et des glanglions rachidiens postérieurs.

Il semble donc que l'atteinte simultanée des troncs et des racines puisse exister.

De toute façon, cette amyotrophie progressive est caractéristique des tumeurs langerhansiennes, en particulier des adénomes. Elle s'observe souvent après leur exérèse et évolue très lentement vers la récupération partielle.

Fait important, ce syndrome s'observe aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

b - La "myosite atrophique"

L'atteinte est alors prédominante aux racines des membres et réalise souvent un syndrome de type quadriplégique (beaucoup plus rares toutefois). Cette forme décrite par WARREN entraîne une impotence sans paralysie vraie car les réflexes ostéo-tendineux sont normaux et la sensibilité intacte. Cette atteinte serait due à une dégénérescence de la fibre musculaire par carence en glycogène.

2 - Les états psychiatriques

Ils peuvent faire discuter une névrose ou même une psychose.

a - Etats névrotiques mineurs

Très fréquents, ils sont caractérisés par une foule de signes psychiatriques : anxiété, nervosité, irritabilité permanente, caractère oppositionnel, apathie, asthénie, baisse du niveau intellectuel, angoisse, amnésie...

Parfois, il peut s'agir d'un véritable état dépressif : ainsi, chez une malade d'ALAJOUANINE, l'état dépressif précédait l'apparition d'un ralentissement intellectuel, et l'on avait évoqué l'hypothèse d'une mélancolie d'involution.

Mais, il faut insiter sur le fait que le malade a un comportement contrastant nettement avec les attitudes qu'il avait avant sa maladie. Ces troubles identiques à de nombreuses manifestations mineures paroxystiques disparaissent complètement après exérèse de la tumeur insulaire.

b - Les délires chroniques ont également été signalés par DELAY dans les hypoglycémies organiques. Mais, ils sont extrêmement rares. BOUDIN n'en relève que deux dans la littérature et n'en a observé personnellement qu'un. Ce sont toujours des crises d'agitation intense, d'hallucinations, ou des épisodes de délire permanent.

c - Les états démentiels : ils s'observent en cas d'évolution prolongée de l'hypoglycémie. Irréversibles, ils sont symptomatiques d'une atrophie cérébrale diffuse, conséquence d'un diagnostic trop tardif. Cependant, dans certains cas, on peut observer des états de détérioration intellectuelle transitoires.

Ainsi, une autre malade d'ALAJOUANINE avait une hypertonie diffuse, des signes pyramidaux bilatéraux, une ataxie, une amnésie avec détérioration et baisse progressive de l'efficience intellectuelle. L'encéphalographie gazeuse montrait une dilatation ventriculaire, et pourtant, en traitant son hypoglycémie on a vu régresser les troubles neurologiques et même psychiatriques et la malade reprendre une vie presque normale.

Les états démentiels seraient assez fréquents BREIDAHL en observe six cas sur 91 malades atteints de tumeur langerhansienne (soit 7,5 %).

Ainsi, les manifestations psychiatriques sont-elles très variées. On soupçonne leur étiologie lorsqu'il n'existe pas d'antécédents et lorsque la correction des troubles métaboliques entraîne une disparition des signes. Elles posent le problème de la structure sous jacente que l'hypoglycémie a sans doute révélé à la faveur d'une modification du vécu et de la conscience. C'est d'elle que dépend l'organisation et l'expression des troubles psychiatriques.

3 - Autres troubles neurologiques

Bien d'autres signes neurologiques peuvent être retrouvés chez les malades porteurs de tumeur hypoglycémiante pancréatique.

Citons l'hémiplégie, l'aphasie, les syndromes parkinsonniens, la choréo-athétose, les syndromes pseudo-bulbaires...

Là encore, ces troubles rares régressent après ablation de la tumeur.

4 - Troubles endocriniens

Ils sont surtout signalés et mis en valeur par GAUTHIER comme étant secondaires à l'hypoglycémie.

Il s'agit essentiellement :

- de dysfonctionnement surrénalien
- de troubles de la menstruation chez la femme (cas n° 4),
- d'azoospermie chez l'homme.

L'obésité très fréquente (90 % des cas) est particulière puisqu'elle est secondaire à l'ingestion immodérée de sucre, ingestion volontaire du malade pour corriger ces troubles. La prise de poids peut être considérable, pouvant atteindre 1 kg par mois. Nous la retrouvons chez nos malades de façon plus ou moins objective. Elle est très importante dans le cas n° 5 (99 kg - prise de 15 kg en 2 ans).

C - L'ELECTROENCEPHALOGRAMME

L'électroencéphalogramme mérite un chapitre particulier. Il doit être pratiqué dans toutes les hypoglycémies tumorales, même si les manifestations neuro-psychiques sont immenses, car il représente un complément très utile de la clinique malgré l'inévitable problème de son interprétation très délicate.

On remarqua d'abord une disparition du rythme alpha chez les malades traités par une cure de Sackel. Ensuite, cette constatation fut reprise par de nombreux auteurs qui remarquèrent un ralentissement du rythme de base et l'apparition d'ondes theta (θ) disséminées.

Mais, les plus importants travaux sur ce sujet ont été effectués il y a une dizaine d'années par BOUDIN, LAURAS et LABBE. Ils ont permis de dégager les notions suivantes :

- D'une manière générale, l'électroencéphalogramme montre des signes de souffrance diffuse, mais aussi parfois prédominants aux régions temporales.
- Lors des accidents paroxystiques, on peut mettre en évidence des rythmes theta et delta diffus.
- Il est également possible d'observer des signes en foyer associés à des pointes ondes le plus souvent atypiques ou des anomalies paroxystiques de la zone temporale.
- Quelque soit l'aspect des anomalies, un élément de valeur est la normalisation du tracé sous perfusion de sérum glucosé.

Si cet examen donne souvent des tracés évocateurs qui peuvent orienter le diagnostic, l'importance des signes recueillis est difficilement rattachable à la profondeur de l'hypoglycémie. Il n'existe pas, en effet, de parallélisme entre l'importance des signes cliniques, le chiffre glycémique et les données de l'électroencéphalogramme.

Pourtant, cet examen peut donner une idée du retentissement de l'hypoglycémie sur le métabolisme cérébral, malgré la variabilité extrême des tracés d'un moment à l'autre qui rend parfois leur étude assez délicate.

4 - ARGUMENTS CLINIQUES EVOQUANT LES TUMEURS LANGERHANSIENNES

A - APPARITION DES SIGNES CLINIQUES

Certains éléments sont particulièrement importants dans l'apparition des signes cliniques d'hypoglycémie. Leur valeur réside dans le caractère régulier et assez spécifique.

1 - Horaire des accidents

Ils surviennent électivement à jeun au réveil ou longtemps après un repas et peu avant le suivant (11 h, 18 h). Les accidents hypoglycémiques surviennent donc toujours à heures régulières.

Une modification de l'horaire des repas ou même de l'alimentation sera également une cause de survenue d'un accident (régime pauvre en sucre, cure d'amaigrissement).

Dans le cas de Mme LAC... (carcinome probable, évolution rapide), il faut toutefois noter l'absence totale de rythmicité des accidents qui se reproduisent volontiers avant ou après les repas.

2 - L'effort physique

Il s'agit toujours d'un effort plus important que d'ordinaire ; mais parfois un simple changement d'habitude peut être suffisant (carcinomes surtout).

On pourrait aussi y associer les contrariétés, les soucis, ainsi que la menstruation chez la femme.

Il faut également remarquer que le repos provoque l'arrêt des malaises.

3 - Signes premonitoires de début de crise

La sensation de faim impérieuse associée à une colère brutale ou un visage vultueux couvert de sueurs, accompagné d'un trismus et de tremblements sont hautement évocateurs.

D'autre part, il faut redouter les obésités de survenue rapide et récente. De même que le comportement oppositionnel du malade.

B - EVOLUTION CLASSIQUE DES SIGNES CLINIQUES

La répétition des accidents se fait toujours vers l'aggravation, malgré l'adaptation du régime.

L'évolution est cependant variable selon le type de la tumeur : capricieuse et lente pour les adénomes, plus régulière, mais plus brève pour les carcinomes dont la malignité et néanmoins peu évolutive.

C - TEST THERAPEUTIQUE ET TRIADE DE WHIPPLE

1 - Test thérapeutique

Ce test est indispensable au diagnostic : il consiste en une injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique à 30 % (10 cc). Cet apport glucosé doit faire régresser et même disparaître tous les signes cliniques aigus d'une manière immédiate et spectaculaire. Cette règle est valable la plupart du temps.

Mais, parfois, il faut plus de 10 cc pour apporter la guérison : il ne faut pas oublier que pour remonter une glycémie de 0 à 0,2 g/l chez un sujet de 60 kg, 100 ml de soluté à 30 % sont nécessaires. Donc (en cas de coma surtout) il faudra relayer l'injection intra-veineuse de glucose hypertonique par une perfusion de soluté isotonique ou à 10 % afin d'éviter les troubles hydroélectrolytiques (cf traitement).

Donc, en pratique :

- Ne jamais recuser le diagnostic après la simple injection intra-veineuse d'une ampoule de glucosé hypertonique si le malade ne se réveille pas (cas rare cependant).

Confirmant ce test, on notera que le malade recherche d'ailleurs de façon instinctive les aliments sucrés.

2 - Triade de WHIPPLE

En 1935, WHIPPLE mit en valeur trois éléments fondamentaux dont l'association signe, selon lui, l'organicité de l'hypoglycémie.

Les trois critères sont :

1 - Les crises d'hypoglycemie sont déclenchées à jeun ou à l'effort.

2 - Elles disparaissent après administration de glucose

3 - Il existe toujours une glycémie inférieure à 0,50 g/l à jeun.

Cette triade bien connue reste le trépied fondamental du diagnostic des tumeurs langerhansiennes insulino-sécrétantes. En effet, la majorité des observations en fait état.

Cependant, certains auteurs pensent que les déductions faite à partir de cette triade doivent être élargies. DEROT et ROSSELIN en particulier estiment que lorsqu'un malade présente ces trois critères, on peut affirmer une hypoglycémie sévère récidivante, et non une hypoglycémie organique.

Pour notre part, il nous semble que les éléments de cette triade soient quasiment constants en cas d'hyperinsulinémie pancréatique.

D - DONNEES FOURNIES PAR L'EXAMEN CLINIQUES EN DEHORS DES CRISES

1 - L'obésité est toujours frappante : elle existe dans 80 % des cas ; elle est de constitution rapide, le malade ingérant une quantité importante de sucre afin de prévenir les accidents hypoglycémiques (35 morceaux de sucre par jour dans une observation de LEGER).

Il n'existe pas de boulimie véritable : la prise d'aliments sucrés n'est pas dictée par une faim impérieuse, mais par la constatation faite par les malades de l'efficacité d'une telle thérapeutique. Un effet analogue est obtenu par la multiplication des repas au cours du nycthémère.

D'où la prise de poids parfois considérable, avec parfois une exception pour les carcinomes à un stade avancé (amaigrissement).

2 - Par ailleurs, l'examen clinique est désespérément pauvre. La tumeur pancréatique est toujours imperceptible de par sa faible taille.

3 - Par contre, il ne faut pas omettre de palper le cou à la recherche d'un adénome parathyroïdien ou thyroïdien associé.

IV - ETUDE BIOLOGIQUE

Les explorations biologiques revêtent une grande importance dans l'étude des tumeurs langerhansiennes, car elles nous apportent à la fois la preuve de l'hypoglycémie et des données utiles pour le diagnostic étiologique.

Nous distinguerons :

- Les explorations biologiques statiques,
- Les tests dynamiques.

1 - EPREUVES STATIQUES

A - DOSAGE DE LA GLYCEMIE

1 - Méthodes de dosage et résultats normaux

Plusieurs méthodes permettent de doser la glycémie. Nous nous contenterons de citer les principales :

. Les unes apprécient le pouvoir réducteur du sucre :
méthodes de HAGEDORN-JENSEN
BAUDOIN-LEWIN
FOLIN
BENEDICT
HOFFMAN (Technikon)

. Les autres sont des méthodes enzymatiques (HUGUET-NIXON, SOMOGYI-NELSON).

Selon les méthodes, les résultats normaux sont les suivants :

M E T H O D E S	*RESULTATS (g/l)*
HUGUET et NIXON (glucose oxydase)	0,75 ± 0,15 g/l
SQMOGY-NELSON (glucose oxydase)	0,90 ± 0,20 g/l
BENEDICT	0,85 ± 0,15 g/l
HAGEDORN-JENSEN	1,15 ± 0,15 g/l
BAUDOIN-LEWIN	0,90 ± 0,15 g/l
FOLIN	1,05 ± 0,15 g/l
HOFFMAN (Technikon)	0,75 ± 0,15 g/l

Les trois premières méthodes sont de loin les plus employées. Mais nous voyons par ce tableau que pour un même malade, il est nécessaire d'utiliser chaque fois la même méthode étant donné que l'écart maximum entre les valeurs extrêmes suivant les différentes méthodes est de 0,70 g/l !

Il faut signaler d'autre part que l'ensemble de la population s'inscrit sur une courbe gaussienne et certains individus n'entrent pas dans le cadre défini, mais ne présentent pourtant pas d'anomalies glycémiques. On ne pourra donc considérer comme pathologiques que les taux inférieurs à 0,50 g/l.

Enfin, il faut remarquer que la glycémie varie avec l'âge. Pour la glycémie à la glucose oxydase (méthode de Nelson) les chiffres sont les suivants :

nouveau-né	0,60 ± 0,15
de 3 mois à 3 ans	0,70 ± 0,15
enfant et adulte jeune	0,80 ± 0,15

2 - Résultats pathologiques

Pour un malade chez qui l'on suspecte une hypoglycémie tumorale, les dosages de la glycémie devront être effectués lors de plusieurs circonstances :

- à jeun
- lors des accidents
- dans le nycthémère

a - La glycémie à jeun

Une glycémie normale ne doit pas écarter le diagnostic. C'est pourquoi, pour être vraiment valable, ce dosage doit être répété trois matins de suite au minimum.

En règle générale on obtient des valeurs inférieures ou voisines de 0,50 g/l.

Dans les cinq cas étudiés, les glycémies à jeun pratiquées à l'entrée ont objectivé des taux allant de 0,24 à 0,50 g/l.

Mais, parfois, la glycémie peut être subnormale. SCHOLTZ et PRIESTLEY par exemple n'ont jamais retrouvé une glycémie inférieure à 0,65 g/l sur 23 malades porteurs d'adénomes langerhansiens (méthode appréciant le pouvoir réducteur des sucres).

Dans tous les cas, il est nécessaire que les dosages répétés au moins trois fois de suite se fassent toujours dans les mêmes conditions.

Glycémies (g/l)	*HOWARD*	*SCHOLTZ*	*LEGER*	*FONKALSRUD*	*BREIDAHL*
< 0,20	64	0	0	2	0
0,21 - 0,30	92	37	2	3	33
0,31 - 0,40	51	50	3	4	36
0,41 - 0,50	13	7	1	1	6
> 0,50	6	0	0	0	0

Glycémies dans les adénomes langerhansiens (exemples).

b - La glycémie pendant les accidents

par contre présente en moyenne des valeurs beaucoup plus basses. Il n'est pas rare de découvrir des taux inférieurs à 0,20 g/l. Mais, répétons-le, il n'existe pas de parallélisme clinico-biologique. Une glycémie à 0,30 g/l n'engendre pas obligatoirement de malaises majeurs ; par contre des accidents paroxystiques peuvent survenir pour des valeurs supérieures à 0,50 g/l : le fait déclenchant semble être la chute rapide de la glycémie.

Rappelons aussi qu'il est indispensable de doser la glycémie le plus rapidement possible lors de ces accidents, en raison de la rapidité de mise en action des phénomènes physiologiques compensateurs.

c - La glycémie pendant le nycthémère (cycle glycémique)

En dosant la glycémie, toutes les heures ou toutes les deux heures environ, on peut avoir une idée exacte de la répercussion de différentes actions (repas efforts...) sur le cycle glycémique. Cette méthode permet de déceler les moments du nycthémère où le malade est le plus exposé aux accidents hypoglycémiques.

d - L'enregistrement continu de la glycémie

est plus rarement employé car, bien sûr, beaucoup plus onéreux. On le pratique surtout en salle d'opération : c'est la seule méthode qui semble apporter à l'heure actuelle la certitude que l'on a bien enlevé tout le tissu fonctionnel.

Préconisé par Mc MILLAN et SCHEIBE dès 1951 le dosage per-opératoire continu de la glycémie a été étudié par de nombreux auteurs. Récemment, LUBETSKI , en 1968, puis BISMUTH et LE BRAS, ainsi que MOULE en 1972 ont fait le point sur cette méthode, et ont rapporté de nombreux cas.

Trois techniques principales sont utilisées :

- *Les bandelettes réactives à la glucose oxydase* ("DEXTROSTIX") elles sont d'emploi facile, ne nécessitent qu'une petite quantité de sang et leur lecture est immédiate. Mais elles sont peu sensibles (± 0,30 g/l).

- *L'auto-analyseur Technicon* est basé sur la méthode de Hagedorn Jensen pour doser le glucose. Il faut une quantité de 20 ml de sang par heure. Il s'agit d'une technique sensible et précise, mais qui a des inconvénients : latence de 7 mn entre le prélèvement et le résultat, encombrement de l'appareillage en salle d'opération.

- *Le glucosimètre à la glucose oxydase* est pour BISMUTH l'appareil qui convient le mieux. Il peut facilement être insatllé en salle d'opération et fournit en 3 mn environ des résultats précis à partir d'échantillons de 0,5 ml.

Les méthodes ont de nombreuses sources d'erreurs (LUBETSKI). L'interprétation des résultats est délicate lorsque le malade, lors de l'intervention est sous perfusion de sérum glucosé.

Malgré tout, elles rendent de grands services. L'ablation de tissu tumoral sécrétant est toujours suivi dans la demi-heure qui suit d'un pic hyperglycémique réactionnel.

- SCHNELLE estime à 0,40 g/l l'élévation moyenne de la glycémie par rapport au taux moyen de la demi-heure précédent l'intervention. C'est le cas pour trois cas rapportés par LEGER ; BISMUTH dans un autre cas publié trouve, par contre, un pic plus élevé.

De l'étude des chiffres de la glycémie dans ses deux premières observations, LEGER tire deux constatations :

- L'élévation progressive de la glycémie est manifeste après exérèse de la tumeur, mais elle est lente (46 % en 25 mn dans un cas, 15 % en 1 h dans l'autre cas).
- Mais surtout il existe une élévation discrète de la glycémie avant également tout geste sur la tumeur.

Il faut donc attendre suffisamment longtemps pour pouvoir accorder une valeur formelle à l'élévation de la glycémie.

Le dosage couplé de l'insulinémie permettrait de confirmer les variations per-opératoires de la glycémie. Malheureusement, le délai habituel de plusieurs jours enlève tout intérêt extemporané à cet examen.

3 - Sensibilisation par les épreuves de jeûne

Le dosage de la glycémie sans restriction glucidique reste une exploration fondamentale qui doit être pratiquée en milieu hospitalier avec surveillance continue. Avant tout, l'intégrité hypophysaire et surrénalienne doit être assurée.

Les glycémies sont prélevées plusieurs fois dans la journée (par exemple 8 h, 12 h, 20 h). En cas d'accident, un dosage supplémentaire sera effectué. L'interprétation de l'épreuve repose sur les valeurs glycémiques plus que sur les signes cliniques (pithiatisme à redouter...). L'épreuve doit être interrompue en cas d'apparition d'accident grave. Enfin, il est toujours utile de doser l'insuline de façon concomitante.

Parmi les épreuves imposées on distingue :

- le régime hypocalorique
- les épreuves de jeûne.

a - Le régime hypocalorique de CONN

Au départ CONN pratique la privation absolue de glucides pendant trois jours, mais à l'heure actuelle on applique une technique un peu différente (CONN et SELTZER). Durant trois jours, le malade est soumis à un régime comprenant :

- 50 g de glucides
- 50 g de lipides
- 80 g de protides.

Ce régime peut être réalisé de la façon suivante :

. *matin* : thé sans lait ni sucre + 2 biscottes,
. *midi* : salade sans graisse
100 g de viande grillée maigre
250 g de légumes verts cuits à l'eau
50 g de fromage
. *soir* : 1 bouillon clair
100 g de viande grillée
250 g de légumes cuits à l'eau
1 fruit.

Au terme de cette épreuve, si la glycémie descend au-dessous de 50 % de sa valeur initiale, le test est considéré comme positif. La plupart du temps les chiffres s'abaissent considérablement. Cette épreuve ne présente que peu de risques et le risque de faux diagnostics est faible.

Pratiquée dans quatre cas, cette épreuve donna des résultats confirmatifs et ne dut être arrêtée que dans le cas de Mme LAC... en raison de la survenue de manifestations hypoglycémiques cliniques sévères.

b - Epreuves de jeûne absolu

BREIDAHL fut le premier à proposer cette méthode, où seuls le thé et le café et l'eau sont autorisés. Ainsi le malade est-il privé de tout apport glucidique.

Cette diète doit être appliquée pendant une durée maximum de 72 h et il faudra pratiquer des glycémies au moins deux fois par jour et lorsqu'apparaissent des accidents cliniques ou électroencéphalographiques.

On distingue :

- *Le jeûne de 8 heures* réalisé lors des dosages de la glycémie à jeun.
- *Le jeûne de 24 h et même de 48 h* (BREIDAHL 1956). Cette méthode est démonstrative dans 91 % des cas dont 83 % où la glycémie à jeun n'était pas nettement abaissée.

Si ces épreuves présentent l'avantage d'être d'une grande facilité, elles sont toutefois assez dangereuses : des accidents cliniques plus ou moins sévères apparaissent avant 48 h, et dans les 2/3 des cas avant 24 h en cas d'insulinome. Elles sont donc à déconseiller si le malade présente des accès hypoglycémiques graves ou répétés.

Les épreuves de jeûne doivent en pratique être menées en trois temps successifs : régime de CONN pendant trois jours puis jeûne complet pendant 48 h. Puis, si ces deux tests sont négatifs, on peut leur adjoindre des épreuves d'effort (sous surveillance) pendant les dernières heures du jeûne (WARREN).

Si des explorations fonctionnelles autres sont envisagées, elles doivent prendre place avant les épreuves de restriction : celles-ci troublent, en effet, pendant plusieurs jours le comportement de la glycorégulation.

Au terme de ces épreuves, s'il n'est pas arrivé d'accident clinique (sinon, toujours interrompre l'épreuve !) les critères de positivité seront l'apparition de signes d'hypoglycémie accompagnés d'une glycémie inférieure à 0,50 g/l. *Dans le cas contraire on peut affirmer qu'il ne s'agit pas d'une hypoglycémie organique +++.* Mais répétons le, ces épreuves peuvent être dangereuses dans le cas des insulinomes. Il faudra avoir toujours à sa portée une ampoule de sérum glucosé hypertonique.

A titre d'exemple, voici ce qu'ont observé ASSAN et Coll., à propos de 33 malades porteurs de tumeurs langerhansiennes sécrétantes.

Glycémies à 8 h du matin (moyenne ± s.e.m.) avant, pendant et après épreuve de restriction calorique et glucidique :

ASSAN et Coll 1969 33 malades (Revue Prat 1969 19, 9bis, 1391)	*GLYCEMIE 8 h DU MATIN - (GLUCOSE OXYDASE) Moyenne ± s.e.m.*			
	Avant régime	*Au 3ème jour du régime de CONN*	*Au 2ème jour de jeûne suivant les 3 js de régime de CONN*	*Après effo le 2ème jou de jeûne*
Tumeurs béta-insulaires (n = 33) Vérifiées (n = 33)	0,45 ± 0,02	0,35 ± 0,02	0,30 ± 0,03	0,25 ± 0,2
Sujets jugés exempts d'hypoglycémie organique	0,85 ± 0,02	0,70 ± 0,03	0,80 ± 0,02	0,58 ± 0,0

En résumé, on peut dire que si la négativité de telles épreuves permet d'écarter le diagnostic d'insulinome beta langerhansien, leur positivité, témoin d'un hyperinsulinisme inapproprié ne permet pas de l'affirmer.

B - DOSAGE DE L'INSULINE

L'insuline, découverte en 1922 par BANTING et BEST est une hormone protéïque formée de deux chaînes peptidiques A et B reliées entre elles par des ponts disulfures et comprenant respectivement 21 et 30 acides aminés. Son poids moléculaire est d'environ 6 000. Elle est sécrétée par les cellules beta des îlots de Langerhans.

Elle existe sous deux formes :

- une forme libre active
- une forme liée à un peptide en C24, la proinsuline.

1 - Méthodes de dosage

Les méthodes chimiques étant impossibles à pratiquer en raison du faible poids moléculaire, il faut alors recourir à des méthodes biologiques ou immunologiques.

a - Les méthodes biologiques

la méthode la plus employée fut la consommmation de glucose par l'hémidiaphragme de rat, ou le tissu adipeux de l'épididyme de rat.

Ces méthodes sont aujourd'hui désuètes et remplacées par

b - La méthode radioimmunologique

elle repose sur les propriétés antigéniques de l'insuline. Mise au point par YALOW et BERSON en 1960, elle est aujourd'hui la seule employée en raison de sa grande sensibilité et de sa haute précision. D'autre part, cette technique, par sa standardisation permet d'obtenir des résultats précis et comparables (chose impossible avec les méthodes biologiques). Or, quand on sait que pour l'ensemble des auteurs le taux de l'insuline plasmatique peut être un reflet fidèle de l'insulino-sécrétion ce test possède une valeur énorme.

La méthode est basée sur la mesure quantitative de la combinaison insuline-anticorps anti-insuline en appréciant la quantité des anticorps restant libres qui sont capables de se fixer sur une quantité mesurable marquée à I^{131}.

Les chiffres sont plus faibles que ceux fournis par la méthode biologique, mais il est probable que la méthode radio-immunologique ne dose pas la totalité de l'insuline circulante biologiquement active (mais il est aussi vraisemblable que les méthodes biologiques dosent des substances autres que l'insuline).

2 - Résultats

a - Insulinemie à jeun

D'une manière générale, l'insulinémie à jeun est considérée comme normale jusqu'à 50 µU/ml (dosée par la méthode de Yalow et Berson). La plupart des sujets normaux possèdent d'ailleurs une insulinémie comprise entre 20 et 40 µU par ml.

Dans le cas des insulinomes, ces chiffres sont la plupart du temps considérablement élevés. C'est le contraste entre une glycémie basse et la persistance d'une insulinémie élevée ou même normale (en tout cas non abaissée) qui témoigne de l'existence d'une tumeur sécrétante échappant à tout contrôle physiologique.

Mais, en compulsant la littérature on s'aperçoit que les résultats sont loins d'être concordants. Ainsi, BERSON et YALOW trouvent des valeurs supérieures à 100 µU/ml 7 fois sur 15, supérieures à 80 µU/ml 12 fois sur 15. SAMOLS et MARKS obtiennent dans 8 cas sur 10 une valeur supérieure à 80 µU/ml. FLOYD et Coll ne trouvent un taux supérieur à 66 µU/ml que dans 5 cas sur 10. VAGUE chez 4 malades n'a pas trouvé de taux supérieur à 50 µU/ml. PY et Coll, en regroupant 35 cas parus dans la littérature ont trouvé :

- 22 cas (64 %) supérieurs à 40 µU/ml
- 4 cas (11 %) inférieurs à 20 µU/ml
- 18 cas (51 %) supérieurs à 50 µU/ml

Pour notre part, les 4 premiers cas ont fait état d'insulinémie à jeun (temps zéro des épreuves dynamiques) basses : 18, 19, 24 et 30 µU/ml. Dans le cas de Mme LAC... l'insulinémie de base approche 200 µU/ml.

b - Bien entendu, l'insulinémie peut être dosée dans d'autres circonstances.

Lors des accidents hypoglycémiques par exemple, elle s'élève de façon franche, pouvant atteindre des taux de 100 et même 200 µU/ml. Rares ont été les publications à ce sujet, mais elles semblent toutes concorder sur ce fait.

Il est également possible de faire une étude comparée de la glycémie et de l'insulinémie qui prendra de la valeur dans les épreuves de jeûne, les cycles glycémiques et surtout les tests dynamiques. De même en per-opératoire, après ablation de la tumeur, il est remarquable de voir la chute de l'insulinémie en même temps que l'élévation de la glycémie.

Mais, la relation entre les deux est loin d'être simple et on peut même obtenir des résultats aberrants auxquels on ne sait au juste quelle valeur accorder.

c - Conclusions

L'insulinémie à jeun est donc supérieure à la normale dans un cas sur deux. Dans ces cas positifs, l'insulinémie serait d'un apport considérable si on ne retrouvait pas également des taux élevés dans d'autres troubles du métabolisme glucidique (et en particulier dans le pré-diabète, et même parfois chez le sujet normal - WILLEBRANOT -). Mais dans les cas où l'insulinémie sera normale, et même basse, on ne pourra en tirer de conclusions car :

- la libération d'insuline par la tumeur est irrégulière, d'où la nécessité de répéter les dosages (les chances de trouver des résultats "positifs" augmentent alors de 20 à 50 %).
- il existe une destruction de l'insuline par le foie ce qui entraîne une diminution de la libération de glycogène par le foie et contribue à accentuer l'hypoglycémie (SAMOLS).

L'insulinémie n'est donc pas systématiquement d'un grand apport diagnsotique, mais elle devra cependant être pratiquée, couplée aux dosages de la glycémie pour permettre de suivre l'évolution des tumeurs langerhansiennes pendant les périodes pré, per et post-opératoires de même que leur évolution lointaine.

C - DOSAGE DE LA PROINSULINE

Procédé récemment mis au point, il doit être envisagé car peut apporter des arguments supplémentaires. Mais il s'agit d'un examen coûteux.

La proinsuline représente le précurseur de l'insuline : celle-ci est clivée en insuline et en un peptide connecteur. Chez le sujet normal, le pourcentage de la proinsuline circulante par rapport à l'insulinémie ne dépasse pas 25 %, alors qu'en cas de tumeur hypoglycémiante ce pourcentage se situe entre 70 et 80 %. Le dosage de la proinsuline circulante ne présente que peu de difficultés, car elle est caractérisée par son poids moléculaire et ses propriétés antigéniques propres (fractionnement du plasma sur gel de "SEPHADEX").

2 - TESTS DYNAMIQUES

A - LES EPREUVES D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE

Malgré leur signification discutée ces épreuves sont pratiquées dans de nombreux cas de tumeurs langerhansiennes. Le dosage simultané de l'insuline leur confère une grande valeur. L'épreuve peut être effectuée par voie orale ou par voie veineuse.

1 - Hyperglycemie provoquée par voie orale (H.P.O.)

Elle a été proposée pour la première fois en 1875.

a - Technique de l'H.P.O.

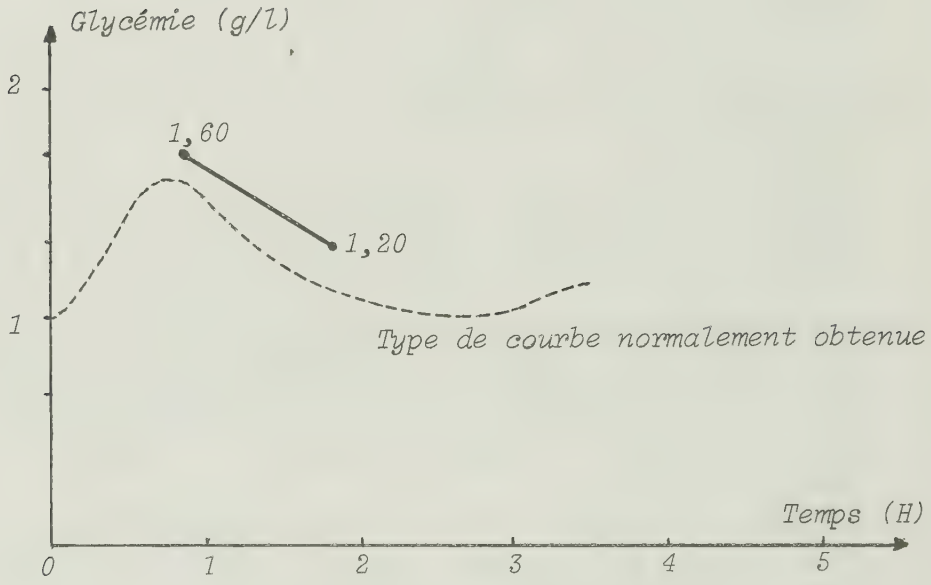
- *Le sujet doit être à jeun* depuis 6 à 12 h (exploration à faire le matin). Un repos d'une demi-heure est nécessaire pendant lequel il s'abstiendra de fumer. Les trois jours précédents l'épreuve un régime comportant 300 g d'hydrates de carbone doit être suivi.

- *Modalités d'administration* du glucose : l'ingestion doit se faire en moins de 5 mn, d'où la nécessité d'avoir des solutions de concentration élevée. Diverses spécialités existent dans le commerce ; il faut exclure les préparations contenant de la caféine (coca-cola), car elles diminuent la tolérance au glucose; il faut aussi ne pas fumer.
- *Quantité absorbée :* soit une dose fixe de 50 g de sucre dans 200 ml d'eau, soit une dose proportionnelle au poids ou à la surface corporelle : 1 g/kg ou 45 g/m^2; l'absorption sera faite après le 1er dosage.
- *Mode de prélèvement :* sang veineux (pli du coude - pose d'un cathéter) ou artériel, pulpe digitale sans presser pour ne pas mélanger à la lymphe). La différence artérioveineuse est de 0,10 g environ. Deux prélèvements sont nécessaires à chaque fois (un pour la glycémie, un pour l'insulinémie).
  On pratique un prélèvement au temps 0 (glycémie à jeun) puis toutes les demi-heures pendant 2 heures, toutes les heures pendant 6 heures. La durée totale de l'épreuve doit être d'au moins 6 heures (CONN).
- *Méthode de dosage :* auto-analyseur Technicon si l'on pratique un enregistrement continu ; sinon on préfèrera les méthodes enzymatiques. Pour l'insuline, dosage immunologique.

b - Résultats normaux

Plusieurs auteurs ont préconisé des critères de normalité. L'étude des différents triangles composés par la courbe est actuellement délaissée.

Les critères admis à l'heure actuelle sont ceux de CONN et FAJANS. La limite supérieure est un segment de droite joignant 1,60 g à 1 h, 1,20 g à 2 h.



Normalement, la glycémie s'élève au maximum à 1,50 g environ en 40 à 60 mn (30 mn chez l'enfant), puis elle redescent souvent au-dessous de la ligne de départ vers 2 h et demi.

L'insuline suit parallèlement les chiffres de la glycémie : on obtient en moyenne 20 µU/ml au temps 0, 60 µU/ml à 60 mn, 20 à 40 µU/ml à 120 mn.

Il existe de nombreuses variations physiologiques possibles. La plus importante est le fait de l'âge. Ainsi, l'enfant a un pic hyperglycémique plus rapide et plus bas, contrairement au vieillard. La grossesse, pour sa part diminue la tolérance au glucose.

c - Dans les tumeurs langerhansiennes

1 - La courbe débute par une glycémie basse puis survient une brève flèche d'hyperglycémie où les valeurs sont nettement inférieures à celles de la normale. Ce pic est suivi d'une onde hypoglycémique profonde et prolongée (SENDRAIL).

Mais, la limite entre valeurs normales et pathologiques est très difficile à préciser : l'interprétation de certaines courbes plates est difficile et les avis divergent selon les auteurs sur l'utilité de ce test.

Ainsi, LAURENT sur 382 cas rapportés retient le fait que dans une épreuve de moins de 3 h, l'hypoglycémie réactionnelle est mise en évidence une fois sur quatre, tandis que pour une épreuve durant de trois à six heures, elle apparaît une fois sur deux, et lorsque la durée dépasse six heures, elle apparaît 2 fois sur 3.

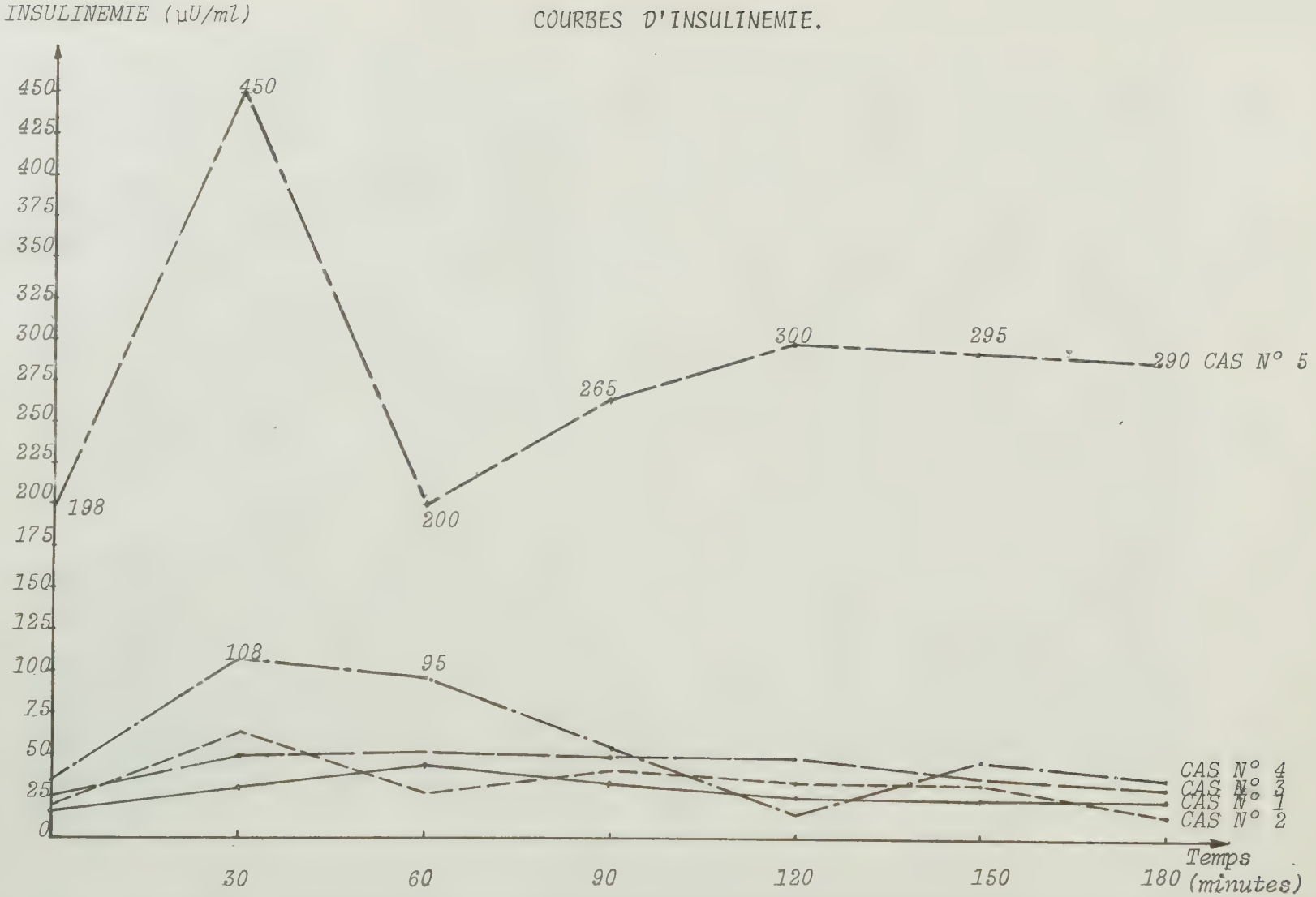
Par contre, RAUTUREAU en 1965 et HUGUET en 1966 dans leur thèse n'accordent que peu de valeur à cet examen à cause du polymorphisme de ces résultats.

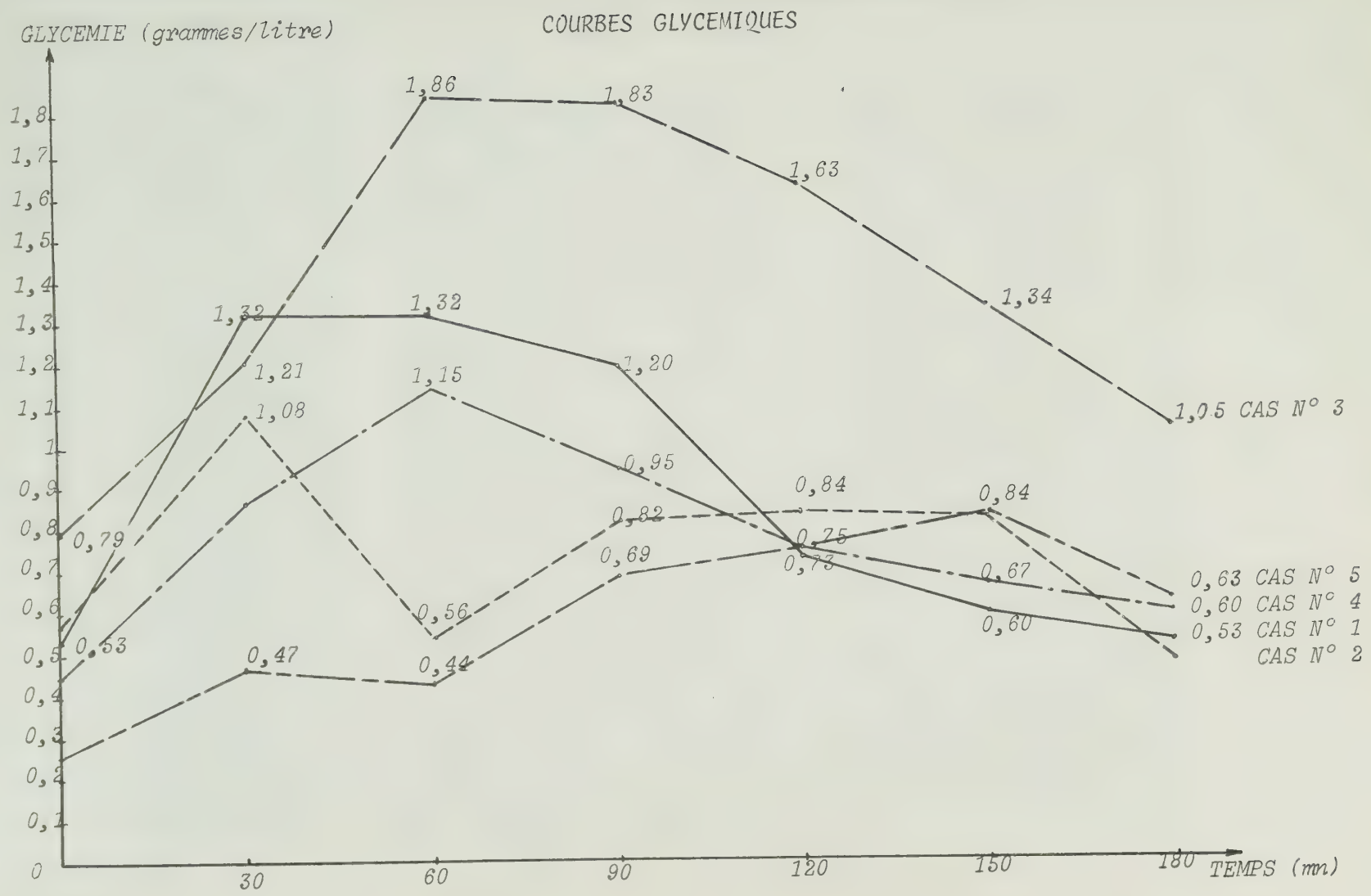
Dans 16 cas français d'insulinome, où cet examen fut pratiqué (DEROT, PLAUCHU, VAGUE, LUBETSKI) 7 fois seulement les courbes étaient anormalement plates, et répondaient aux critères de SENDRAIL.

Dans l'étude de nos cinq cas, nous voyons que les courbes, quoique basses, ne sont pas caractéristiques, sauf dans le cas de Mme LAC.... Il s'agit avant tout de courbes plates, sans rebond hypoglycémique. Dans le cas 3, la courbe obtenue est même de type pré-diabétique, (mais il existe la notion de corticothérapie).

Il semble donc que cette épreuve n'apporte donc pas les résultats que l'on serait en mesure d'attendre. Quelle en est la cause ? Il semble que la sécrétion du pancréas restant est inhibée par la sécrétion tumorale, et que cette dernière n'est pas influencée par le stimulus habituel.

2 - Quant au dosage de l'insuline couplé à celui de la glycémie, préconisé par LAURENT et DEBRY, là encore les résultats semblent inconstants. SAMOLS et MARKS ont trois réponses normales dans trois cas de tumeurs langerhansiennes. FLOYD obtient deux réponses élevées sur quatre cas. Le test prend de la valeur si l'insuline, à partir d'un taux de départ élevé, s'élève à 100 µU/ml au moins à la première heure.


INSULINEMIE (µU/ml)
COURBES D'INSULINEMIE.
450
425
400
375
350
325
300
275
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
450
198
200
265
300
295
290 CAS N° 5
108
95
CAS N° 4
CAS N° 3
CAS N° 1
CAS N° 2
Temps
30
60
90
120
150
180 (minutes)


COURBES GLYCEMIQUES
GLYCEMIE (grammes/litre)
1,8
1,7
1,6
1,5
1,4
1,3
1,2
1,1
1
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1,86
1,83
1,63
1,34
1,05 CAS N° 3
1,32
1,32
1,20
1,21
1,15
1,08
0,95
0,84
0,84
0,82
0,79
0,75
0,73
0,69
0,67
0,63 CAS N° 5
0,60 CAS N° 4
0,60
0,56
0,53 CAS N° 1
0,53
0,47
0,44
CAS N° 2
30
60
90
120
150
180
TEMPS (mn)

Le critère ne peut être retrouvé que dans les cas n° 4 et 5 avec pour ce dernier une fantastique élévation à 450 µU/ml.

Malgré les résultats inconstants, de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, qui ne permet pas d'apporter d'arguments diagnostiques bien précis, tout bilan de tumeur langerhansienne devra comporter cette épreuve. Elle trouve en effet son intérêt dans l'étude évolutive des insulinomes. Un certain nombre de tumeurs insulaires traitées évoluent vers le diabète sucré, et il est intéressant de comparer la courbe obtenue après intervention (cas n° 1). D'autre part, elle sert de confirmation des résultats de la glycémie.

2 - Hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse

Proposée dès 1954, il s'agit d'une variante de l'épreuve destinée à éliminer les erreurs dues à l'absorption intestinale, variable selon les individus.

La méthode consiste, après avoir pris les mêmes précautions (en particulier régime à 300 g de sucre pendant trois jours) à injecter par voie veineuse une solution glucosée à 50 %, à raison de 0,33 % de glucose par kilo de poids. Puis, on suit la courbe d'enregistrement continue de la glycémie ; sinon, après un prélèvement avant l'injection, les échantillons de sang veineux seront ponctionnés toutes les dix minutes pendant plus d'une heure et envoyés au Laboratoire pour dosage de la glycémie et de l'insulinémie.

Les résultats transcrits sur un diagramme par l'auto-enregistreur Technicon (dosage continu) mettent en évidence une ascension brève, puis une courbe progressivement exponentielle décroissante, témoignant de la disparition du glucose injecté. Cette courbe exponentielle retranscrite sur papier semi-logarithmique donnera une droite de pente K. Les conclusions de cet examen seront tirées de la valeur de K : celle-ci est normale pour des valeurs allant de 0,8 à 2,5 x 10^{-2}.

Malgré l'imprécision de ces valeurs normales, on peut considérer que des valeurs très élevées, de l'ordre de 3 ou 4 x 10^{-2} sont en faveur d'une hypoglycémie organique par hyperinsulinisme. Mais en fait la valeur de K est souvent normale. LAURENT, avec 41 épreuves pratiquées obtient 44 % de cas où K est supérieur à 3 x 10^{-2} et 17 % où il est inférieur à 2 x 10^{-2} ! DE GENNES pense même que si K est supérieur à 3 on ne peut affirmer un hyperinsulisme.

Certains auteurs dont MIROUZE ont cherché à sensibiliser cette épreuve par une prise secondaire de glucose ou par une adjonction d'insuline. Mais les résultats négatifs restent encore nombreux.

L'allure de la courbe seule apportera donc souvent autant de renseignements. En ce qui concerne la courbe glycémique on peut observer toujours une disparition rapide du glucose et un retour aux valeurs initiales avant la première heure. Quant aux valeurs de l'insulinémie STEINKE dans 6 cas d'insulinome remarque à la vingtième minute une élévation à peine plus marquée que chez des sujets témoins. Par contre, cette élévation persiste à sa valeur maximale beaucoup plus longtemps que chez les sujets témoins.

Dans le cadre des tumeurs langerhansiennes cette épreuve n'apporte pas beaucoup plus d'arguments. En raison de la stimulation plus faible du pancréas après injection intra-veineuse, qu'après ingestion de glucose, (à dose égale) l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, lui sera souvent préférée.

B - LE TEST AU TOLBUTAMIDE

Ce test préconisé et utilisé pour la première fois par UNGER et MADISON pour le dépistage du diabète, fut appliqué au diagnostic des hyperinsulinismes organiques par CONN et FAJANS en 1959. Il a depuis cette période pris une place importante dans le diagnostic des tumeurs langerhansiennes.

a - Technique

Chez un sujet à jeun depuis 6 à 12 h, mais ayant été soumis depuis trois jours au moins à un régime comportant 300 g de glucides par jour, on dose la glycémie et l'insulinémie de départ le matin à jeun. Puis l'on administre par voie veineuse lente (5 mn) un gramme de Tolbutamide ou DOLIPOL (sulfamide hypoglycémiant du groupe des sulfonyl urée) en solution sodique. Enregistrement continu de la glycémie ou prélèvements de sang veineux au temps suivants, en minutes : 2, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90 et 120 pour le dosage simultané du glucose et de l'insuline.

L'épreuve se déroule généralement le lendemain des épreuves statiques. Les mêmes modalités seront prises que pour l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Une précaution essentielle sera prise en raison des dangers que présente ce test : la surveillance sera constante et au moindre incident l'épreuve sera suspendue par l'injection d'un ampoule de sérum glucosé hypertonique.

b - Résultats normaux

Chez le sujet normal ce Tolbutamide en agissant directement sur les cellules bêta des îlots de Langerhans provoque une importante réponse insulinique responsable d'une chute rapide de la glycémie atteignant 20 à 40 % de sa valeur normale entre 20 et 40 mn. Chez l'enfant, elle peut atteindre jusqu'à 60 % du chiffre de base et les risques de coma sont donc plus importants. Le retour à la normale survient en général avant la fin de la première heure.

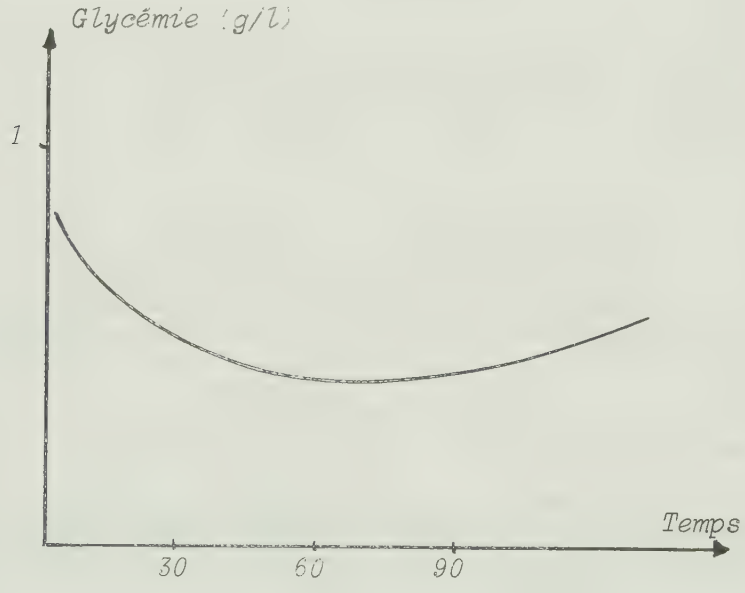
L'insulinémie, elle, s'élève très rapidement et fortement (100 à 200 µU/ml) dès la cinquième minute, d'où la nécessité de faire des dosages précoces. Elle revient à un taux normal en 60 mn environ.

Il est important de noter que cette épreuve n'étant pas perturbée dans les hypoglycémies fonctionnelles, confirmera donc le diagnostic de tumeur sécrétante.

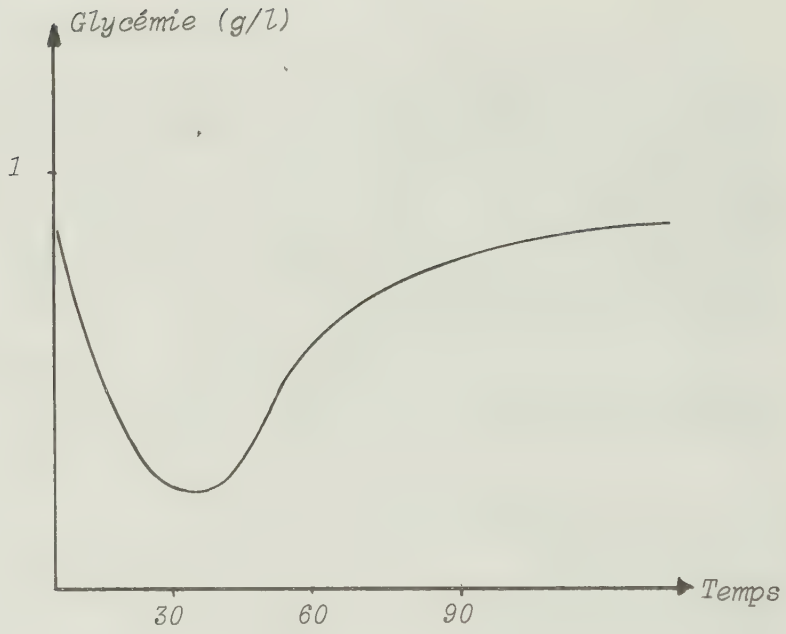
c - Dans les tumeurs langerhansiennes

en effet, on observe le plus souvent une baisse de la glycémie toujours supérieure a 40 % (expliquant donc qu'une glycémie de départ basse contre-indique ce test), le retour à la normale s'effectuant au-delà de 3 heures. De même le taux d'insulinémie s'élève deux à trois minutes seulement après l'injection du produit pour dépasser souvent 200 µU/ml et met des heures à se normaliser (FLOYD). Ces résultats ne semblent donc pas pouvoir être expliqués par la sécrétion insulinique pancréatique.

A noter que CUNNINGHAM dans une longue étude individualise deux types de réactions :



. *Soit une chute de la glycémie ayant l'allure d'une courbe exponentielle décroissante et pouvant aboutir à des valeurs extrêmes.*



. *Soit une chute très brutale qui entraîne toujours des malaises et la suspension de l'épreuve. Ce type de réaction se verrait en particulier dans les carcinomes.*

PY et Coll, ont relevé 25 cas où ce test fut pratiqué :

. 12 sur 25 cas (50 %) ont présenté une courbe atypique avec chute du taux de la glycémie supérieure à 50 % par rapport à la glycémie initiale et une remontée très lente de cette courbe.

. dans un seul cas, la chute glycémique fut brutale obliheant d'interrompre le test.

. dans 9 autres cas (36 %), ils ont observé une chute plus lente de la glycémie, mais aboutissant à des valeurs inférieures à 0,50 g/l.

- 3 autres cas où l'épreuve fut normale.

Dans les trois cas où ce test fut réalisé, nous avons obtenu des résultats intéressants avec chute brutale de la glycémie et élévation importante de l'insulinémie. Par contre, il ne fut jamais interrompu en raison d'accidents cliniques, crainte qui nous a fait abandonner l'idée de ce test dans les cas 4 et 5.

Il semble donc d'après cette étude que cette épreuve donne 9 fois sur 10 des résultats intéressants.

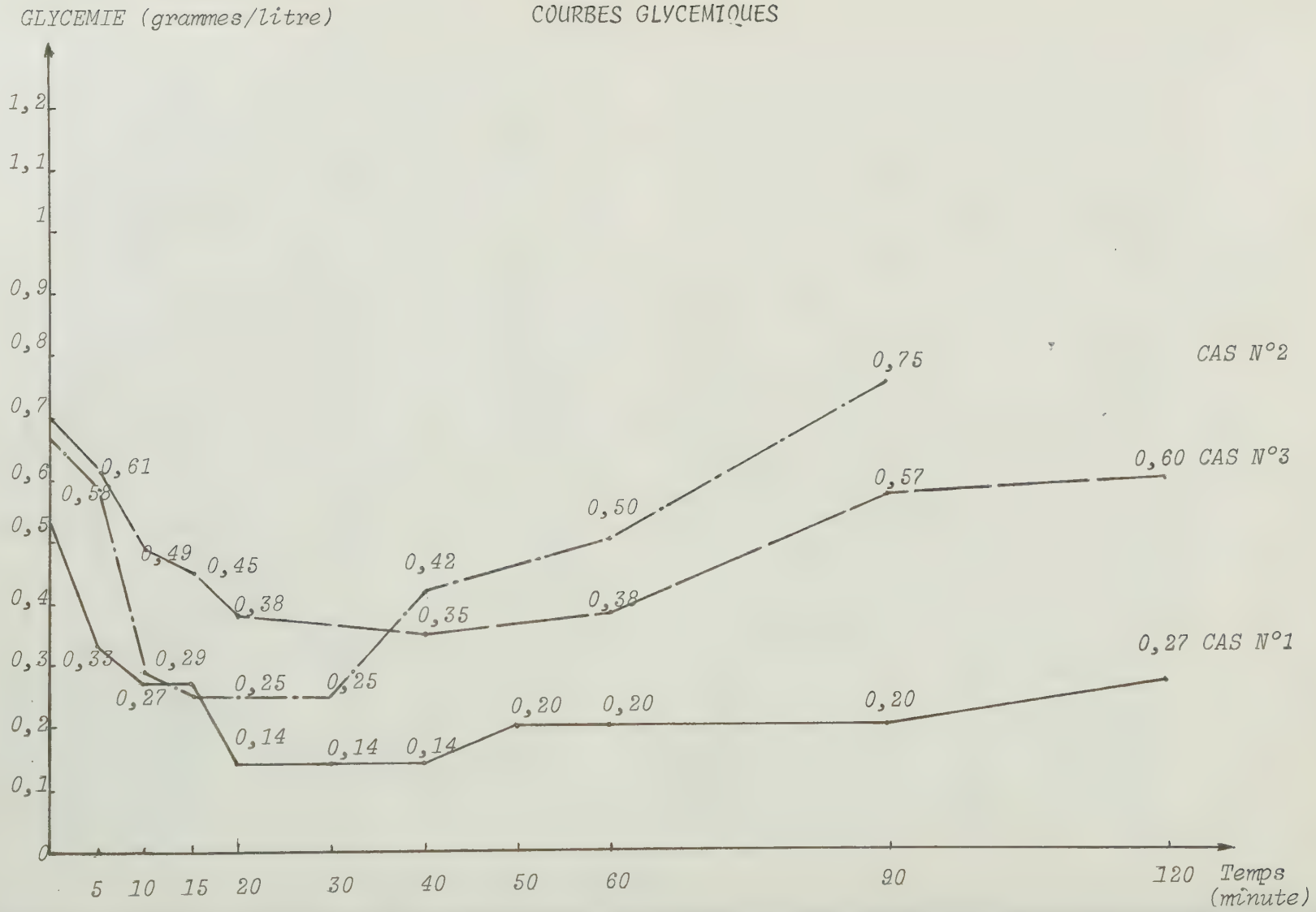
Cependant, quelques auteurs contestent la valeur de ce test dans les insulinomes. DEROT et Coll n'ont jamais remarqué de réponses excessives. CUNNINGHAM a récemment rapporté trois observations où le diagnostic de tumeur langerhansienne, chez des enfants, a été portée à tort à la suite d'une telle épreuve. CONN, quant à lui a observé de faux résultats positifs chez des sujets au métabolisme hépatique perturbé. Il sera donc utile avant de pratiquer un test au Tolbutamide de faire un bilan hépatique. SAMOLS et MARKS rapportent cinq cas sur cinq où l'élévation de l'insuline dépasse 100 µU/ml, mais FLOYD n'en observe que six cas sur neuf.

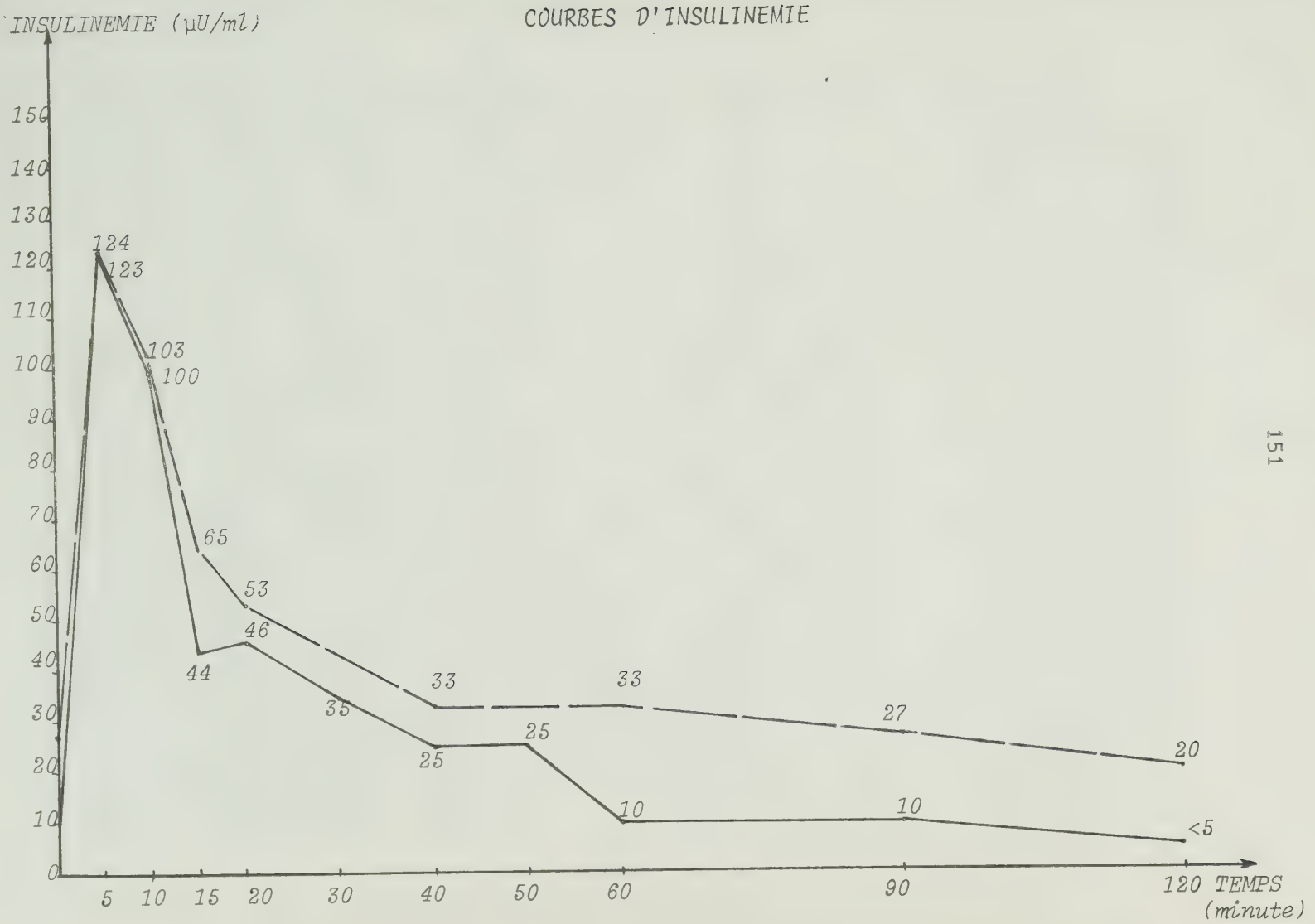
d - En conclusion dans l'interprétation des résultats, il faudra essentiellement étudier :

- l'importance de la flèche d'hypoglycémie et d'hyperinsulinémie qui devront dépasser respectivement 50 % de la valeur initiale et 100 µU/ml.
- le temps de retour à la normale qui ne devra pas dépasser 90 mn.

Malheureusement, le test à la Tolbutamide n'est pas absolument spécifique car tous les insulinomes ne réagissent pas à l'injection intra-veineuse du produit. Un test négatif ne devra donc pas faire écarter le diagnostic !

Inversement, des modifications peuvent être observées parfois chez le sujet normal (CUNNINGHAM) chez l'insuffisant hépatique (CONN , l'alcoolique (réserve nulle de glycogène), en cas de tumeur extra-pancréatique sécrétante et bien sûr, en cas d'insuffisance surrénalienne et hypophysaire. De même, une réponse exagérée de l'insulinémie avec une courbe glycémique normale peut se rencontrer chez certains diabétiques (SAMOLS et MARKS). De plus, il ne faut pas perdre de vue ses dangers.


GLYCEMIE (grammes/litre)
COURBES GLYCEMIQUES
1,2
1,1
1
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0,61
0,58
0,49
0,45
0,38
0,42
0,50
0,75
CAS N°2
0,35
0,38
0,57
0,60 CAS N°3
0,33
0,29
0,27
0,25
0,25
0,14
0,14
0,14
0,20
0,20
0,20
0,27 CAS N°1
5
10
15
20
30
40
50
60
90
120
Temps
(minute)


COURBES D'INSULINEMIE
INSULINEMIE (µU/ml)
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
124
123
103
100
65
53
46
44
33
33
35
27
25
25
20
10
10
<5
5
10
15
20
30
40
50
60
90
120
TEMPS
(minute)

Cependant, ce test garde une valeur importante certaine si l'étude simultanée de la glycémie et de l'insulinémie y est effectuée : elle prouve en effet l'origine *hyperinsulinique de l'hypoglycémie*. D'autre part, il permet d'orienter la thérapeutique en distinguant les hypoglycémies justifiables d'une intervention ; elle apprécie également le résultat de l'opération qui doit, en cas de succès, normaliser la réponse au Tolbutamide.

C - LES TESTS AUX ACIDES AMINES

Plus rarement utilisés, ils explorent la réponse insulinique provoquée par l'administration de L. leucine ou d'arginine. Leur but est de découvrir une sensibilité anormale à ces acides aminés.

1 - Epreuve a la L. leucine

a - Situation

Chez le sujet normal, l'apport de leucine per os (150 mg/kg) ou par voie intra-veineuse induit très peu de modifications de la glycémie dont la chute est en moyenne de 25 à 50 mg/l, alors que *l'insulinémie s'élève un peu moins de 30 µU/ml* (VAGUE, RAUTUREAU).

En 1956, COCHRANE et PAYNE ont décrit une hypoglycémie leucino-sensible, définie par une chute de la glycémie de plus de 50 % par rapport à sa valeur initiale, apparaissant 20 à 45' après l'ingestion d'une charge de 150 mg/kg de l. leucine. Ces auteurs ont individualisé ainsi au sein des hypoglycémies fonctionnelles cette variété particulière à l'enfant (sevrage) et qui serait d'origine congénitale.

A côté de cette forme idiopathique, différents auteurs ont signalé dès 1960 une sensibilité à la leucine chez les malades porteurs d'insulinomes ; elle disparaît avec l'éxérèse de la tumeur et paraît être un caractère acquis et transitoire.

b - Technique du test

Les mêmes précautions seront prises que pour les tests précédents.

Le test peut être pratiqué de deux façons : après avoir dosé la glycémie et l'insulinémie à jeun on administre au malade :

- soit par voie intra-veineuse 75 mg/kg de l. leucine et l'on fait des prélèvements toutes les 10 mn pendant une heure.
- soit par voie orale à raison de 150 mg/kg de l. leucine (ou 1,5 g de caséine). Les prélèvements seront poursuivis dans ce cas pendant 2 h.

Un pré-traitement au Tolbutamide est parfois employé pour sensibiliser l'épreuve en accroissant les réponses (FAJANS).

L'hypoglycémie notée est très inconstante selon les cas. Pour que ce test soit très écovateur d'un hyperinsulinisme organique, il faut observer une baisse de la glycémie supérieure à 40 % et un pic d'insulinémie supérieur à 50 µU/ml. Ce test doit se normaliser après ablation de la tumeur.

Ce test peut être étudié au double point de vue glycémique et insulinémique.

. *Au point de vue de la courbe glycémique*, BERSON et YALOW obtiennent 4 résultats intéressants sur 6 malades, FLOYD 6 sur 8 (mais avec une charge de 200 mg/kg per os). LAURENT note 33 % de faux résultats négatifs.

Le résultat ne semble donc intéressant que dans les 2/3 des cas.

. *Au point de vue insulinémique*, les résultats semblent beaucoup plus probants. BERSON et YALOW sur les 6 mêmes cas obtiennent 5 élévations franches de l'insulinémie, FLOYD 7 sur 8, SAMOLS 3 sur 3 : dans un de ces cas elle entraîna même un coma.

TABLEAU VII - INSULINEMIE APRES L-LEUCINE ET ADENOMES DU PANCREAS

DEROT et Coll. (1965) AUTEURS DATES-DOSES	CAS	TEMPS EN MINUTES 0		5		10		15		30		45		60		75		90		120	
		G	I	G	I	G	I	G	I	G	I	G	I	G	I	G	I	G	I	G	I
BERSON et YALOW 1961 mu	1	55	50					50	600		505	25	130	25	100						
	2	50	130					30		50			250	55							
	3	50	100					50	100	50	100	60	240	40	120	50	140				
	4	50	90							40	150		150	30	150			40	150		
	5	60	50							50	50			45	60	40	50				
	6	25	50							10	145										
	2*		75												100						
	4*		50										50		50						
SAMOLS MARKS 1963 150 mg/kg per os	1		110					xx	200 coma												
	2		50						175x		105				50				50		50
	3		48							x	110										100
	2*		25						25		30				20				25		
FLOYD 1964 200 mg/kg per os	1	60	3	52	317					19	43	15	71	10	41						
	2+	200	523			140	560			88	770	60	680	58	580			25	210		
	3	39	14			36	637			9	630										
	4	43	211				222				300	20		16							
	5	53	2			48	61				126	39		30	93			28			
	6	40	32			37	32			34	44	29		21	44						
	7	69	75	66	80	64	85			66	120			61	125			59	85		
	8	53	9			27	35			36	48			25	19						
	3	90	6			86	19			78	33	71	32	70	18			66	17		
DEROT et Coll. 200 mg/kg per os	4	26	200							20	130			14	154						
	5	67	140															0,31	180		

G : Glycémie en mg p. 100 I : Insulinémie en µU/ml * : Post-opératoire
x : Chute discrète de la glycémie + : Après perfusion IV de glucose 10 p. 100 ++ : Convulsions

STATISTIQUE EMPRUNTEE A DEROT et Coll. 1965 (Rev. du Prat.)

c - Conclusions

Nous n'avons pas pratiqué ce test car il apparaît d'ailleurs assez décevant si l'on considère la courbe glycémique puisqu'il n'est satisfaisant que dans les 2/3 des cas.

Par contre, l'étude de l'insulinémie, en particulier du pic visible dans les 20 premières minutes peut permettre de déceler avec certitude l'existence d'un hyperinsulinisme mal contrôlé.

Mais, il est à noter néanmoins que VAGUE rapporte la possibilité de test positifs chez des malades obèses indemnes d'insulinome.

L'absence de corrélation entre l'hyperinsulinisme et l'hypoglycémie reste à expliquer. La l. leucine semble agir comme le Tolbutamide en stimulant directement les îlots de Langerhans, et en potentialisant l'action de l'insuline sur les sucres.

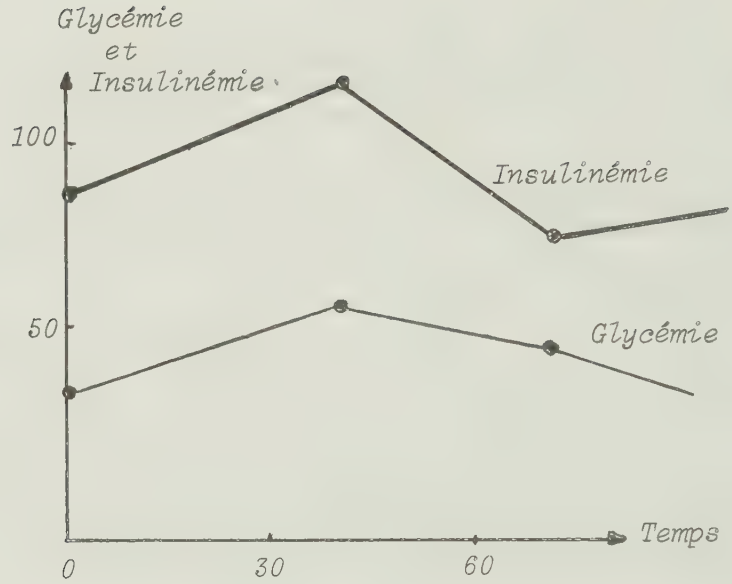
2 - Epreuve à l'arginine

Cette épreuve a été préconisée par FLOYD, FAJANS et Coll., KNOPF et CONN. Elle a fait l'objet d'une étude précise en France de la part de ROSSELIN, ASSAN et FREYCHET.

a - Matériel et méthodes

Ce test est standard : les sujets subissent l'épreuve une heure après le réveil sans s'être levés. Une glycémie et une insulinémie sont faites à jeun.

La technique consiste en une perfusion de 25 g de chlorhydrate d'arginine dans 400 ml d'eau. Les prélèvements pour glycémie et insulinémie sont effectués toutes les 10 mn pendant une heure et demie.



Les résultats obtenus en moyenne par ROSSELIN et Coll. chez 13 sujets témoins peuvent être rapportés sur le tableau ci-dessus.

b - Résultats

L'étude de la courbe glycémique n'offre que peu d'intérêt. Comme dans le test à la leucine les réponses sont inconstantes : ROSSELIN observe 2 cas sur 5 où la glycémie s'abaisse de façon sensible.

L'étude de l'insulinémie par contre offre plus d'intérêt (cas n° 3) : 4 cas sur les 5 déjà cités ont une élévation de l'insulinémie supérieure à 65 µU/ml. Deux cas ont atteint les chiffres respectivement de 250 et 643 µU/ml.

c - Conclusions

L'intérêt de ce test semble donc être le même que celui à la L. leucine. Ici, encore on peut en effet observer de faux résultats positifs en cas d'obésité.

Ce test met donc en évidence dans 80 % de cas l'hyperinsulinisme. Mais, il n'apporte pas de diagnostic.

3 - AUTRES EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

Elles sont toutes d'utilité mineure. Cependant, elles sont parfois encore employées par certains auteurs.

Il est intéressant de voir quelle responsabilité peut leur être attribuée dans l'hypoglycémie tumorale.

A - EPREUVES STATIQUES MINEURES

1 - Dosage au glucagon

Chez les sujets porteurs de tumeurs langerhansiennes la glucagonémie est normale ou légèrement abaissée (0,50 à 1 millimicrogramme/ml). En particulier, dans les prélèvements successifs pratiqués lors de l'épreuve du régime de CONN on ne voit pas le taux du glucagon s'élever lorsque les accidents cliniques apparaissent et lorsque la glycémie est très basse.

DEROT et Coll. ont étudié la glucagonémie chez des malades porteurs d'insulinomes lors de 5 tests à la l. leucine : dans un seul cas elle s'est élevée au-dessus de la normale (2,2 µg/ml). Ce dosage semble donc parfaitement inutile.

2 - Dosage de la S.T.H.

L'absence d'élévation de l'hormone somatotrope ou S.T.H. est un phénomène qui a déjà été publié.

Pourtant, DEROT note un taux élevé à jeun (6 µg/ml). De même lors des épreuves à la l. leucine et à l'arginine il note une nette augmentation de 2 à 5 µg/ml).

Mais il est difficile de tirer des conclusions en raison du peu de cas publiés. D'autre part, cet examen est particulièrement onéreux.

3 - Dosage des acides gras libres (AGL)

Le taux des AGL dans les tumeurs insulaires est normal à jeun.

LAURENT et DEBRY qui sont pratiquement les seuls à avoir pratiqué ces dosages constatent cependant au cours du test au Tolbutamide une diminution assez nette de leur taux. Ils tendent à dégager l'existence d'un hyper-anabolisme lipidique qui expliquerait la prise de poids des malades porteurs de tumeurs langerhansiennes.

B - TESTS DYNAMIQUES MINEURS

1 - Test au glucagon

Cette épreuve a le double intérêt de tester la réserve glycogénique (augmentation de la glycogénolyse par activation de la phosphorylase) et de susciter une forte réponse insulinique.

Utilisé pour la première fois en 1960 par MARKS pour explorer une hypoglycémie organique, il consiste en l'injection par voie *INTRA-VEINEUSE* de 1 mg de glucagon.

MARKS et SAMOLS étudiant 25 porteurs d'insulinome constatent 13 fois une chute de la glycémie au-dessous de 0,50 g/l et 10 fois un taux anormalement élevé d'insuline. DEROT a observé les mêmes résultats chez deux malades.

Cependant, là encore, les résultats sont inconstants, mais cette épreuve permet néanmoins d'éliminer les perturbations de la glycémie en rapport avec une affection hépatique.

2 - *Test a l'insuline*

Proposé par SENDRAILH en 1938, il était destiné à mettre en évidence une modification de la sensibilité à l'insuline exogène chez le sujets porteurs de tumeurs hypoglycémiantes.

La méthode la plus courante consiste à injecter par voie veineuse 1/10ème d'unité d'insuline ordinaire par kg et à étudier l'onde hypoglycémique en dosant des prélèvements toutes les 10 mn.

Normalement la glycémie baisse à peu près de moitié et se relève en une à deux heures à son chiffre normal. Mais, cette épreuve est dangereuse.

Dans le cas des insulinomes on observe une modification de la sensibilité à l'insuline exogène, modification qui disparaît d'ailleurs après l'ablation de la tumeur (MALLET-GUY, De GENNES). VAGUE par contre observe des chiffres normaux.

Il semble que ce test soit peu spécifique. Il est d'ailleurs aujourd'hui désuet.

3 - *Test au chlorpropamide*

Mis au point par LINQUETTE en 1964, il s'agit uniquement d'une variante du test au Tolbutamide.

4 - *Autres tests*

Nous ne ferons qu'évoquer :

- *Le test à l'adrénaline* qui n'a aucune valeur en tant que test d'hyperinsulinisme, mais explore les réserves glycogéniques.
- *Le test à la lysine, au glycocolle, à la phénylalanine à l'acide isovalérique* donnent des réactions analogues à celles observées lors de l'épreuve à la leucine.
- *Les tests à la pancréozymine* ou à la sécrétine peuvent déclencher une légère insulinosécrétion.

Tous ces tests sont aujourd'hui inutiles dans l'exploration des insulinomes.

Récemment a été proposé un *test au diazoxide*, mais lui non plus ne semble pas apporter d'élément nouveau (THERVET).

V - ETUDE RADIOLOGIQUE

Grâce aux acquisitions de ces dix dernières années, la radiographie est devenue un complément indispensable au dossier des tumeurs pancréatiques hypoglycémiantes. C'est elle qui apportera souvent la preuve formelle de l'existence de la tumeur et surtout aura pour but de la localiser, facilitant ainsi grandement la tâche du chirurgien.

Nous distinguerons d'emblée les méthodes d'exploration directes et indirectes.

1 - METHODES INDIRECTES

A - TRANSIT GASTRO DUODENAL ET DUODENOGRAPHIE HYPOTONIQUE

L'idée de base est d'obtenir une diminution momentanée et importante du péristaltisme duodénal et d'injecter sous pression par une sonde la baryte destinée à réaliser un remplissage parfait de la cavité duodénale. AInsi, un moulage exact de la tête du pancréas sera-t-il obtenu. La méthode a été imaginé par LIOTTA et mise au point par JACQUEMET.

Cette technique est très limitée dans la recherche des tumeurs langerhansiennes. Elle permet uniquement de mettre parfois en évidence un volumineux carcinome ou un gros adénome céphalique donnant une image régulière en forme d'encoche régulière le long du bord interne du cadre duodénal.

Mais ces éventualités sont si rares que ces méthodes sont pratiquement abandonnées dans le diagnostic des tumeurs endocrines.

B - SPLENO-PORTOGRAPHIE

Les rapports très intimes du pancréas avec l'axe spléno-portal font de la spléno-portographie un examen utile pour le dépistage des grosses tumeurs.

Après vérification de la coagulation on injecte par ponction splénique un produit iodé qui imprègne les branches de l'artère splénique.

Cette technique délicate n'est pas dénuée de tout danger et ne donne des résultats intéressants qu'en cas de carcinome. Face à l'artériographie, elle est aujourd'hui discrète.

C - WIRSUNGOGRAPHIE

Cette technique fut pratiquée pour la première fois par LEGER. Elle peut montrer une image négative indirecte due à la déformation du trajet des canaux excréteurs. Mais, cet examen nécessite une laparotomie.

2 - METHODES DIRECTES

A - RADIOGRAPHIE DE L'ABDOMEN SANS PREPARATION

Tout bilan radiologique devra débuter par un cliché d'abdomen à vide, examen simple et peu coûteux qui peut parfois apporter quelques indications utiles au diagnostic (calcifications pancréatiques).

B - STRATIGRAPHIE AXIALE TRANSVERSE

L'opacité du pancréas peut se détacher de celle des organes voisins si, à son contact, un contraste gazeux peut être obtenu. Anatomiquement, le décollement du péritoine postérieur par un rétro-pneumopéritoine est effectué tandis qu'une insufflation gastrique suffit en avant. Puis, selon le principe de FRAIN on effectue des coupes photographiques sagitales et axiales transverses.

Cette méthode fut utilisée pour la première fois en FRANCE par LEVRAT, puis MALLET-GUY et Coll (1962). Il y a une dizaine d'années cette technique permettait parfois de mettre en évidence certaines tumeurs (LEVRAT).

Mais, actuellement cette technique est détrônée au profit de l'artériographie.

Ces deux examens suivants sont de loin les plus utiles et les plus employés.

C - SCINTIGRAPHIE PANCREATIQUE

Cet examen mérite une place de choix parmi les examens complémentaires nécessaires à l'établissement du diagnostic de tumeur pancréatique.

Il est basé sur le principe des traceurs radioactifs : un produit radioactif est introduit dans la circulation générale, produit qui se fixe électivement dans le pancréas. Sa répartition est ensuite étudiée grâce à un détecteur à rayons gamma.

1 - Principe et méthodes

a - Choix du marqueur

Les recherches entreprises pour trouver un produit marqué capable de se fixer électivement sur le pancréas n'ont abouti qu'à la découverte par BLAU (1962) d'un marqueur imparfait, mais pourtant universellement employé : la *sélénométhionine*. Les acides aminés ayant une affinité particulière pour le pancréas, mais ne pouvant

être marqués (le marquage externe les rend impropres à la synthèse des enzymes, et il n'existe pas d'isotopes utilisables pour les éléments structuraux entrant dans leur composition), BLAU a eu le mérite de substituer le soufre par l'isotope 75 du sélénium à l'intérieur de la molécule de méthionine par un procédé spécial biologique.

Auparavant, d'autres corps comme le zinc et le manganèse ont été employés sans succès.

La sélénométhionine possède une fixation très rapide dans le pancréas, mais elle se fixe également dans le foie et la rate. De plus, l'isotope 75 de sélénium, bien qu'employé à des doses infinitésimales est toxique puisqu'il se désintègre en arsenic. De plus, il possède une longue période effective. L'examen doit être pratiqué chez des sujets de plus de 40 ans.

b - Technique

Elle a bénéficié depuis 1962 de nombreuses améliorations (BLANQUET).

L'examen est effectué sur un malade à jeun depuis 12 h. La situation du pancréas est d'abord repérée par un premier balayage trois quarts d'heure en moyenne après l'injection de 250 microcuries de Se 75 méthionine. Puis, le photoscintigramme est obtenu lors d'un deuxième balayage une heure et quart après l'injection.

c - Interprétation

Elle se heurte à certaines difficultés : le lobe gauche du foie masque le plus souvent la portion corporéo-caudale du pancréas. Dans ce cas, il est utile de compléter l'examen comme le préconise BLANQUET par une scintigraphie hépatique à l'or colloïdal 198 dont la fixation est uniquement kupférienne. La superposition des deux clichés permet par soustraction de dégager l'image pancréatique.

Divers procédés ont également été employés pour amélioration de la qualité des images.

- injection de cécékine (cholecystokinine + pancréozymine) qui vide le pancréas de sa sécrétion.

- repas riche en protides pour la même raison
- injection de morphine qui bloque l'évacuation de la glande...

2 - Résultats

La tumeur pancréatique se distingue par une lacune ou un défect au niveau de l'image cartographique. Mais, pour cela, il faut que la tumeur possède un diamètre supérieur au minimum à un centimètre. Or, on sait que les adénomes ont souvent une taille inférieure. Cet examen sera donc utilisé essentiellement pour localiser les volumineux carcinomes.

LEGER sur quatre cas, trouva une seule scintigraphie montrant un vide céphalique correspondant à la tumeur.

On peut estimer environ à 50 % le nombre de tumeurs explorées en pré-opératoire qui n'ont pas été décelées. Néanmoins, la scintigraphie pancréatique est désormais un examen de pratique courante qui peut rendre d'utiles services lorsque l'artériographie n'a pu déceler la tumeur.

Pour notre part, nous n'avons jamais fait pratiquer cet examen particulièrement coûteux.

D - ARTERIOGRAPHIE

L'artériographie est l'acquisition capitale de ces vingt dernières années en matière de radiologie. La pathologie pancréatique a largement bénéficié de cet apport. L'artériographie donne en effet des informations non seulement sur le volume, mais aussi parfois sur la nature du processus tumoral en cause.

1 - Principe et méthodes

La vascularisation du pancréas est issue rappelons-le de deux troncs artériels issus de l'aorte, le tronc coeliaque et l'artère mésentérique supérieure. Nous savons par ailleurs qu'il existe de nombreux capillaires sinusoïdes très dilatés dans les tumeurs langerhansiennes en bordure des îlots. Ce sont sur ces éléments que reposent les arguments de l'artériographie.

L'artériographie coeliaque fut mise au point en 1956 par ODMAN. OLSON en 1963 fut le premier par cette méthode à objectiver un adénome. BOOKSTEIN analyse en 1966 les caractères radiologiques de l'insulinome. En France, les principales études sont dues à HERNANDEZ, EPFELBAUM, OLIVIER et HELENON.

Cet examen est actuellement simple et bien codifié. Il est d'une remarquable inocuité à condition d'être effectué par une équipe bien entraînée.

La technique (mise au point par SELDINGER) consiste à ponctionner sous anesthésie locale une artère périphérique (axillaire ou fémorale), puis à introduire une sonde à contre courant jusque dans l'aorte. On repère alors les artères voulues et l'on injecte le produit de contraste.

Deux variantes peuvent être utilisées :

- *Soit l'opacification bisélective* (OLSON) où les deux artères sont explorées en même temps : cette méthode offre le bénéfice d'une excellente opacification, mais nécessite l'utilisation de deux cathéters simultanés (ce qui multiplie par deux le risque d'accident, risque non négligeable).
- *Soit l'opacification sélective différée* (HERNANDEZ) en deux temps qui donne des images de moins bonne qualité, mais qui nécessite une pression d'injection faible. De plus, elle présente moins de risques. C'est la méthode choisie dans tous nos cas.

Les injections sélectives permettent l'étude de l'organe de façon précise, car seul son système vasculaire est opacifié sans aucune participation parasite. Pourtant, pour améliorer la qualité des images diverses améliorations ont été apportées. Citons :

- L'emploi de sériographes qui permettent la prise de plusieurs clichés (2,3 par seconde) pendant 15 à 20 secondes.
- Les clichés localisés ("spots") sur certaines régions intéressantes.

- Essai de nombreuses substances pharmacodynamiques pour tenter d'améliorer le temps parenchymateux : histamine, trypsine, bradykinine, sécrétrine... (TAYLOR).

L'artériographie n'est pas encore un examen de routine. Il faut garder à l'esprit le risque d'accident, risque non négligeable :

- Hématome au point de ponction.
- Mais surtout traumatisme artériel par la sonde.
- Et thrombose de la fémorale (environ 0,5 à 1 %).

Les principales contre-indications sont le grand âge, l'athéromatose et les troubles de la coagulation.

2 - *Résultats*

Les tumeurs insulaires hypoglycémiantes lorsqu'elles sont assez grandes sont généralement très vascularisées et se révèlent surtout aux temps artériolaire et capillaire.

a - Les images de la tumeur

Que la tumeur soit bénigne ou maligne, les images obtenues sont les mêmes.

A noter que quelle que soit la localisation de la tumeur, c'est souvent l'artériographie de l'artère mésentérique supérieure qui donne les images les plus belles (BOIJSEN).

On distingue :

* Le temps artériel : dès la première seconde on observe :
  - la dilatation d'une ou plusieurs artères (splénique, pancréatico-duodénale...) avec hypertrophie et multiplication des vaisseaux au voisinage intime de la tumeur, créant une image en "toile d'araignée".
  - le refoulement des vaisseaux péri-tumoraux.
  - la découverte d'un cercle artériel péritumoral avec parfois des images d'encorbellement (cas n° 2 et n° 5). La tumeur peut avoir deux artères nourricières (HERNANDEZ).

* Le temps artériolaire, très bref montre alors la tumeur de façon directe sous forme d'un dispositif artériolaire très dense contrastant avec la clarté du parenchyme voisin. Les pédicules nourriciers de la tumeur sont toujours bien visibles alors que les autres artères du cercle péripancréatique sont déjà estompées.

* Le temps capillaire, tout aussi fugace que le précédent (15") objective une flaque de produit de contraste, flaque arrondie, bien limitée, parfois cernée d'un liseré clair qui permet de connaître la taille globale de la tumeur.

* Le temps veineux est identique à la spléno-portographie. Il n'apporte rien de plus si ce n'est parfois des signes de refoulement veineux.

Il faut noter que ces images, relativement spécifiques des tumeurs langerhansiennes peuvent parfois prêter à confusion avec surtout la présence d'une *rate surnuméraire* (c'est le cas de l'observation n° 5 où son image artériographique fut interprétée comme celle du véritable insulinome retrouvé par ailleurs, mais qui avait échappé à la vision radiologique). On peut les confondre également avec des *angiomes* (rares, mais ils ont pratiquement le même aspect) mais aussi certaines *pancréatites hypervascularisées*, les *hyperplasies langerhansiennes*, les autres tumeurs insulaires, les adéno-*carcinomes exocrines* et même l'image d'un *bulbe duodénal* (qui contient une clarté gazeuse!).

Retenons donc deux images essentielles :

- l'hypervascularisation (HEPP)
- la rétention en flaque du produit.

b - Les images métastatiques

Si les images parenchymateuses ne permettent pas de distinguer en elles-mêmes les tumeurs bénignes des processus malins, l'artériographie peut néanmoins permettre de déceler les métastases hépatiques (et l'on sait qu'en cas de carcinome elles sont précoces et fréquentes).

Elles forment des plages hypervascularisées, arrondies, régulières, apparaissant dès le temps artériolaire, mais disparaissant au temps de retour veineux.

Certains auteurs ont rapporté des cas où l'angiographie n'a objectivé que les métastases, la tumeur primitive trouvée à l'intervention étant invisible (MERCADIER).

3 - Conclusions

L'artériographie est malheureusement loin d'être toujours positive.

a) Il semble intéressant de colliger certains cas rapportés dans la littérature. Ainsi :

- EPSTEIN (1969) en regroupant lui-même 40 cas parus dans la presse ne rapporte que 29 artériographies positives chez 41 porteurs d'insulinome, soit 71 %. Il note également deux résultats faussement positifs.
- ROSCH, 3 fois sur 6.
- BOOKSTEIN, 3 fois sur 8.
- HERNANDEZ, 10 fois sur 15.
- MERCADIER, 3 fois sur 3.

Pour notre part, cet examen nous permit de conclure dans 3 cas sur 5 (2 cas sur les 3 positifs furent prouvés anatomiquement).

b) On peut alors essayer d'analyser les *limites* de l'artériographie dans le diagnostic des insulinomes :

- Il faut d'abord considérer les contre-indications et les échecs techniques.
- Ensuite, si l'examen ne décèle pas de métastase, il est impossible de définir le type de la tumeur au vu des images artériographiques.
- Les conditions de positivité sont fonction :
  - de la taille de la tumeur : toutes celles ayant un diamètre inférieur à 5 mm échappent à l'exploration.

. du siège de la tumeur : FAYS, sur 17 examens positifs vérifie chirurgicalement 11 tumeurs céphaliques, 3 corporéales, et 3 caudales.
La riche vascularisation peut expliquer ce fait (HERNANDEZ) sachant que la localisation céphalique est prépondérante.
. du degré de vascularisation de la tumeur :
les tumeurs les plus vascularisées sont les plus visibles.

c) Mais lorsque l'artériographie est positive elle confirme d'une part la réalité de la tumeur et fournit d'autre part d'utiles renseignements sur son siège, son volume et sa multiplicité éventuelle.

Il semble donc en pratique que l'artériographie, si elle ne répond pas encore aux résultats escomptés, permet souvent de faire un pas en avant dans le difficile diagnostic des tumeurs endocrines du pancréas. De plus en plus, le perfectionnement technique (tant au niveau de la vascularisation du pancréas que de la qualité des produits de contraste) permet un accroissement des résultats positifs.

VI - D I A G N O S T I C

Le diagnostic de tumeur langerhansienne a toujours constitué une entreprise délicate. Le polymorphisme des signes cliniques qu'elles engendrent, leur absence de spécificité, font que souvent il s'écoule un délai relativement long entre l'apparition des premiers signes et le moment où le diagnostic est porté avec certitude.

A U T E U R S	*TEMPS ECOULE ENTRE LE 1er SIGNE ET LE DIAGNOSTIC*			
	Moins de 3 mois	*De 3 mois à 1 an*	*De 1 an à 5 ans*	*Plus de 5 ans*
BREIDAHL et PRIESTLEY	4	2	53	38
LAURENT et DEBRY	9	25	43	23
ASSAN et Coll (33 cas)	2	3	14	14

Dans notre étude seul le cas de Mme LAC... permet de porter le diagnostic en moins de 3 mois. Dans les cas 1 et 2, on peut évaluer entre 4 à 5 ans le temps écoulé entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic exact. Enfin, dans les cas 3 et 4, le diagnostic porté en 1974 concernait une pathologie apparue pour la première fois il y a une vingtaine d'années.

Nous essayerons donc de regrouper les principaux éléments de la conduite diagnostique avant d'envisager le diagnostic différentiel.

1 - CONDUITE DU DIAGNOSTIC POSITIF

Nous envisagerons la démarche diagnostique en quatre grandes étapes complémentaires comme le font d'ailleurs la plupart des auteurs ayant étudié le sujet et en particulier LAURENT et HUGUET dans leurs thèses.

Les quatre étapes seront :

- L'affirmation de l'hypoglycémie,
- La démonstration de sa nature organique,
- La preuve de son origine pancréatique,
- La recherche de sa localisation.

A - L'HYPOGLYCEMIE EXISTE :

Les caractères anatomo-pathologiques sont trop inconstants pour pouvoir apporter le moindre élément.

Les signes cliniques, eux sont extrêmement polymorphes et aucun d'eux n'est absolument pathognomonique. Les signes mineurs peuvent attirer l'attention, mais les signes neurologiques majeurs et surtout psychiatriques égarent souvent le diagnostic. Les manifestations permanentes, caractéristiques, sont pour leur part, trop tardives. Seul le coma représente un ensemble séméiologique assez caractéristique surtout s'il est précédé de signes visuels ou de sueurs froides.

Le seul élément valable à ce stade sera donc le contexte dans lequel surviennent ces signes. Nous retiendrons plus particulièrement l'horaire régulier et éloigné des repas, ainsi que les conditions de survenue (à jeun ou à l'effort) qui ont une très bonne valeur d'orientation.

D'autre part, un signe de très grande valeur est constitué par l'épreuve thérapeutique : l'administration de glucose a toujours un effet spectaculaire et entraîne la régression des troubles.

Mais, la certitude du diagnostic ne pourra être apporté que par le dosage de la glycémie. Même dans les cas cliniques les plus typiques, il faudra toujours avoir recours à ce dosage pour acquérir la certitude de l'hypoglycémie. La glycémie sera dosée au cours des accidents si l'on peut, mais surtout à jeun. Il faudra s'entourer des précautions que nous avons vues. Dans tous les cas, pour affirmer l'hypoglycémie, il faudra obtenir un taux inférieur à 0,50 g/l à jeun.

B - CETTE HYPOGLYCEMIE POSSEDE UN CARACTERE ORGANIQUE

La triade de Whipple prend ici toute sa valeur :

- "Attaques" nerveuses à jeun,
- Régression rapide après apport de sucre,
- Glycémie à jeun inférieur à 0,50 g/l.

Elle est encore à l'heure actuelle un excellent signe en faveur de l'organicité d'une hypoglycémie. Effectivement retrouvée chez une grande majorité de malades porteurs de tumeur langerhansienne, elle n'est cependant pas pathognomonique.

Il faudra donc recourir à 2 tests fondamentaux :

- Les épreuves de jeûne d'abord (régime de CONN surtout) si elles sont bien menées doivent entraîner une baisse très nette de la glycémie au moins égale à 50 % de la normale.

- Les épreuves d'hyperglycémie provoquée : très discutée cette épreuve simple a été récemment remise en valeur par de nombreux auteurs. POur être valable, elle doit être effectuée dans des conditions très strictes. Elle doit de plus être poursuivie au moins pendant 6 heures. Malheureusement, les critères de positivité (brève élévation hyperglycémie suivie d'hypoglycémie importante et prolongée) ne sont pas toujours obtenus.

On peut affirmer l'organicité d'une hypoglycémie sur l'association d'une triade de Whipple et de la positivité de l'un des 2 tests que nous venons de voir au moins.

C - ELLE EST PROBABLEMENT D'ORIGINE PANCREATIQUE

Pour vérifier son origine pancréatique, il faut mettre en évidence l'hyperinsulinisme.

- Le dosage de l'insulinémie à jeun peut apporter un argument de valeur. Mais la sécrétion de l'hormone par les tumeurs est très capricieuse. D'autre part, il peut exister des taux élevés à jeun chez les obèses et dans les états pré-diabétiques.

Par contre, le test au Tolbutamide semble être l'élément essentiel de cette troisième étape diagnostique. Mais, elle doit être effectuée selon les critères stricts. La constatation d'une glycémie basse au départ et qui ne cesse de décroître et d'une augmentation brutale et précoce de l'insulinémie de façon concomitante est très évocatrice. Malheureusement, encore ici les résultats sont inconstants.

Ce test pourra être suivi d'une épreuve au glucagon afin d'éliminer une rare mais éventuelle origine hépatique.

Les épreuves aux animo-acides ont le même but : elles ne serviront qu'à confirmer éventuellement les données supposées acquises.

L'affirmation de la nature pancréatique ne pourra être apportée qu'après avoir éliminé les tumeurs extra-pancréatiques. Nous envisagerons ce problème lors du diagnostic différentiel.

La preuve de l'origine pancréatique étant apportée, il faut alors localiser et préciser le processus hypoglycémiant en cause.

D - LOCALISATION DE LA TUMEUR

Elle ne pourra être visualisée et situé que par les épreuves radiographiques.

La scintigraphie n'a qu'un intérêt limité car elle ne permet de visualiser que les tumeurs supérieures à 2 cm.

L'examen essentiel reste l'artériographie sélective coeliaque et mésentérique supérieure. Menée avec rigueur, elle est le seul moyen d'affirmer l'existence d'une tumeur pancréatique. Un certain nombre de critères sont indispensables en particulier l'hypervascularisation du temps artériel, l'image en flaque et la visualisation des pédicules nourriciers aux temps artériolaire et parenchymateux. Nous avons évoqué ses limites : elles sont malheureusement trop nombreuses.

Lorsque l'artériographie ne peut déceler d'image pathologique, seule l'aide du diagnostic différentiel permettra d'affirmer l'origine pancréatique d'une tumeur.

2 - ELEMENTS DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Avant d'envisager cette étude un bilan complet clinique et para-clinique du malade sera effectué :

- L'étude clinique s'efforcera de "typer" le malade en étudiant sa morphologie, son poids, sa taille, son régime alimentaire (avec sa teneur en sucre)...

- L'examen recherchera une cicatrice de laparotomie, une éventuelle hépatomégalie, l'existence de troubles digestifs. On palpera l'abdomen.
- On contrôlera le fonctionnement hypophysaire et surrénalien en mettant en évidence éventuellement des signes cliniques d'insuffisance.
- L'électro-encéphalogramme, les troubles visuels seront étudiés avec précision.
- Des examens plus précis pourront être effectués comme le dosage des 17 céto et 17 hydroxystéroïdes, ainsi que des radiographies thoraciques ou de la selle turcique.

Au terme de ce bilan, on pourra donc envisager les diverses étiologies possibles en rappelant tout d'abord les pièges à éviter en présence d'un coma hypoglycémique.

A - DIAGNOSTIC DU COMA HYPOGLYCEMIQUE

Le diagnostic d'une tumeur langerhansienne passe souvent par cette étape.

En présence de tout coma, il faut penser à l'hypoglycémie et toujours faire l'essai d'une injection de sérum glucosé.

- Il est classique de discuter avant tout le coma acidocétosique : mais la déshydratation intense, la polyurie avec forte glycosurie et surtout hyperpnée de Kussmaul manquent ici.
- Il faudra également envisager un coma hypoglycémique dans certaines manifestations neurologiques ou viscérales : lipothymies, syncopes, épilepsie, accident vasculaire cérébral...

B - LES AUTRES AFFECTIONS HYPOGLYCEMIANTES PANCREATIQUES

Nous y reviendrons plus en détail lors de la 3è partie de cette étude.

Deux sortes d'affection en dehors des tumeurs peuvent engendrer une hypoglycémie :

- L'hyperplasie primitive : outre son silence à l'artériographie, elle ne pourra être diagnostiquée qu'à l'examen histologique extemporané car le tableau clinique et biologique est identique à celui des tumeurs.
- Les pancréatites chroniques et les faux kystes du pancréas : elles engendrent parfois une hyperplasie des îlots de Langerhans.

C - LES TUMEURS EXTRA-PANCREATIQUES HYPOGLYCEMIANTES

Il est maintenant bien admis que certaines tumeurs extra-pancréatiques de siège variable, le plus souvent malignes peuvent entraîner une hypoglycémie spontanée dont le mécanisme demeure jusqu'à présent inconnu : s'agit-il de la sécrétion par la tumeur d'une substance insuline-like ou d'une consommation excessive de glucose ?

Elles peuvent, dans certains cas difficiles, prêter à confusion mais le diagnostic sera vite rétabli devant certains caractères particuliers à ces tumeurs.

Cliniquement, elles se rencontrent aussi bien chez la femme que chez l'homme entre 30 et 60 ans. Leur aspect clinique réalise des accidents comateux précédés de troubles psychiatriques graves : leur intensité, en effet, à partir du moment où ils surviennent revêt une allure dramatique. On retrouve les éléments de la triade de Whipple, l'intolérance au jeûne est manifeste.

Mais, l'insulinémie n'est jamais élevée et les hormones hyperglycémiantes sont normales. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée donne des résultats variables, tandis que le test au Tolbutamide est normal ainsi que l'épreuve au glucagon.

Il s'agit donc d'un tableau clinique différent de celui des tumeurs langerhansiennes. De plus, ces tumeurs pancréatiques sont dans la plupart des cas volumineuses et donc facilement repérables.

On peut distinguer 3 sortes de tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes :

- les tumeurs mésenchymateuses,
- les hépatomes malins,
- les tumeurs cortico-surrénaliennes.

A - *Les tumeurs mésenchymateuses*

Elles sont rares puisqu'il n'existe qu'une centaine de publications. Il s'agit de tumeurs musculaires ou conjonctives (fibrome, fibro-sarcome, mésothéliome surtout). Leur siège est intra-thoracique, rétropéritonéal ou intra-abdominal. Il s'agit de tumeurs volumineuses :
MILLER : mésothéliome de 1,8 kg,
VOLK : leyomyosarcome du grêle (1960) = 9 kg !,
FIELD : tumeur gastrique de 10 kg.
Le premier cas signalé a été celui de DOEGE en 1930.

Elles peuvent être accompagnées parfois d'acromégalie, d'hyperthyroïdie, de dysfonctionnement parathyroïdien, ou entrer dans le cadre d'une maladie de Recklinghausen. L'existence d'un syndrome paranéoplasique est fréquente.

Leur diagnostic est donc aisé puisque la tumeur est pratiquement toujours palpable.

L'évolution est très rapide et souvent les ressources de la chirurgie sont dépassées et il faudra se contenter de la radiothérapie et du traitement symptomatique de l'hypoglycémie.

B - *L'hépatome*

La première observation d'hypoglycémie au cours du cancer primitif du foie fut rapportée en 1929 par NADLER et WOLFER en 1929. Les cas de cet ordre demeurent très rares dans nos pays, mais atteignent surtout la race noire. L'homme est atteint dans 80 % des cas et ces tumeurs surviennent le plus souvent entre 40 et 50 ans.

Dans la majeure partie des cas, là encore, l'hypoglycémie survient quand le foie est devenu énorme où les métastases ont été découvertes.

Le test au glucagon dans ce cas montre presque toujours un épuisement de la réserve glycogénique du foie.

C - Les tumeurs cortico-surrénaliennes

L'hypoglycémie d'expression biologique fait partie du tableau de l'insuffisance cortico-surrénalienne et d'autre part on connaît le diabète et l'hyperglycémie de l'hypercorticisme. Mais, on peut observer exceptionnellement des accidents hypoglycémiques dans les tumeurs cortico-surrénales.

La première observation fut rapportée en 1930 par ANDERSON et une trentaine de cas ont été publiés depuis lors.

La tumeur est le plus souvent volumineuse d'un poids supérieur à 1 kg. Il s'agit presque toujours d'un carcinome, rarement d'un tératome.

L'âge moyen de l'apparition de la tumeur est avancé. Les signes d'hypercorticisme sont nets et l'hypoglycémie ne survient qu'en fin d'évolution. L'évolution est rapide et fatale.

D - AUTRES HYPOGLYCEMIES ORGANIQUES

1 - Insuffisance ante hypophysaire

Deux hormones hypophysaires jouent un rôle important dans la régulation du métabolisme des glucides : l'hormone de croissance et l'ACTH (agit sur la sécrétion surrénalienne des glucocorticoïdes).

L'hypoglycémie serait retrouvée dans 43 % des insuffisances anté-hypophysaires.

Quelle que soit la cause (adénome chromophobe, cranio-pharyngiome, syndrome de Sheehan, granulome de BBS...) l'hypoglycémie n'est souvent qu'une simple donnée biologique, rarement clinique dans un tableau évocateur de l'endocrinopathie : aménorrhée, dépigmentation, dépilation, aspect myxoedémateux, hyponatrémie...

Les radiographies de la selle turcique et l'exploration endocrinienne doivent apporter le diagnostic.

Les épreuves d'hyperglycémie provoquée et le test au Tolbutamide doivent être proscrites car très dangereuses.

2 - *Insuffisance cortico surrenale*

L'hypoglycémie fait partie du tableau des insuffisances surrénales aiguës.

Mais, elle est également observée au cours de l'insuffisance surrénale chronique et dans l'hyperplasie congénitale.

Vu sous l'angle du diagnostic des hypoglycémies organiques, le diagnostic est parfois d'autant plus difficile que les autres signes de la série addisonienne font souvent défaut. C'est dire l'importance du dosage des corticoïdes urinaires et du cortisol plasmatique.

Ici aussi, les tests dynamiques (H.P.O. et Tolbutamide sont proscrits).

3 - *Insuffisance en glucagon*

Il existe des observations rarissimes d'hypoglycémie organique avec coma dû à une insuffisance isolée en cellules à glucagon. Le diagnostic est objectivé par le test à l'arginine qui est suivie d'hypoglycémie (au lieu de l'hyper-glycémie modérée physiologique) et n'entraîne aucune sécrétion de glucagon.

4 - *Autres déficits endocriniens*

- La notion d'hypoglycémie par déficit médullo-surrénalien a pour seul support l'unique observation d'un sujet de 20 ans, mort en coma hypoglycémique, chez qui la seule lésion anatomique retrouvée était une destruction totale des médullo-surrénales par le tissu lymphoïde.

- L'insuffisance thyroïdienne a été incriminée dans certains cas rares comme cause d'hypoglycémie allant jusqu'au coma. Le problème est alors de préciser s'il s'agit d'une insuffisance thyroïdienne primitive ou secondaire à un déficit anté-hypophysaire.
- En effet, des lésions situées au niveau du cortex ou de l'hypothalamus peuvent être responsables d'hypoglycémie. C'est alors que le dosage de la STH et des autres stimulines hypophysaires sont alors d'un précieux secours.

5 - *Hypoglycémies d'origine hépatique*

L'épuisement de la réserve en glycogène et la diminution de la néoglucogénèse peuvent provoquer des hypoglycémies, mais ces troubles, comme dans le cas précédent, ne sont pas sévères et passent au second plan devant les signes d'atteinte hépatique. Ils surviennent au cours des cirrhoses décompensées, lors des suites d'hépatite grave, ou après une atteinte du foie d'origine toxique (CCl_4, alcool ++, médicaments salicylés, I.M.A.O.).

L'hyperglycémie provoquée, le test au glucagon et les tests aux amino-acides permettront d'éliminer cette origine hépatique.

E - HYPOGLYCEMIES DES DIABETIQUES

Il faut distinguer :

- Les hypoglycémies survenant par excès thérapeutique (insuline ou sulfamides). La cause est évidente.
- Mais surtout les hypoglycémies spontanées du diabétique, visibles dans les états pré ou para-diabétiques et qui parfois prêtent à confusion avec les hyperinsulinismes tumoraux (CONN - FAJANS).

Elles traduisent une sécrétion d'insuline retardée et supérieure à la normale, en réponse à l'hyperglycémie post-prandiale excessive. On doit y penser systématiquement chez les sujets obèses et à hérédité diabétique.

Le diagnostic sera fourni par le dosage de l'insulinémie à jeun (taux normal) et après surcharge (augmentée et retardée), ainsi que par les tests d'hyperglycémie provoquée (type diabétique).

F - HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES

On entend par ce terme une hypoglycémie par dérèglement d'un des systèmes normoglycémiants sans lésion anatomique.

Nous serons brefs, car elles s'opposent point par point aux hypoglycémies organiques :

- *cliniquement*
  . il s'agit d'incidents mineurs,
  . ils surviennent non pas à la suite du jeûne, mais après les repas,
  . il n'existe donc pas de triade de Whipple.

- *biologiquement*
  . la glycémie est rarement inférieure à 0,50 g/l,
  . l'épreuve du jeûne, loin d'aggraver le tableau entraîne au contraire l'amélioration des signes fonctionnels,
  . le test à la tolbutamide montre une réponse insulinique normale.

Nous ne ferons que citer les principales causes

- *causes nutritionnelles et digestives*
  . états carentiels, famine, alcoolisme, jeûne,
  . troubles de l'absorption glucidique (sprue),
  . gastrectomisés, ulcéreux.

- *Autres causes*
  . grossesse et diabète rénal,
  . effort intense chez le sportif,
  . intoxication éthylique aiguë ou par des médicaments (IMAO) : le contexte est la plupart du temps évocateur.

G - HYPOGLYCEMIES DE L'ENFANT

L'hypoglycémie chez l'enfant peut être d'origine très diverse et les signes sont donc très polymorphes. En aucun cas dont les hypoglycémies tumorales (rares, mais non exceptionnelles chez l'enfant) ne peuvent être confondues avec les hypoglycémies d'autres causes.

Citons :

- Les hypoglycémies transitoires : nouveau né de faible poids, enfant de mère diabétique.
- Les hypoglycémies par déficit congénital en enzymes : glycogénoses, intolérance au glucose, galactose ou fructose : elles présentent toutes des troubles digestifs.
- Les hypoglycémies organiques par tumeur extra-pancréatique ou endocrinopathies sont possibles.
- A noter que chez l'enfant le surdosage thérapeutique se traduit par une insulinorésistance (effet SOMOGYI).

H - HYPOGLYCEMIES IDIOPATHIQUES (Mc QUARRIE)

C'est un diagnostic d'élimination.

Cette dernière catégorie ne donne jamais de coma. Elle est caractérisée par des troubles post-prandiaux chez des sujets à l'équilibre glucidique instable. La glycémie à jeun est normale, la réponse insulinique satisfaisante lors du test au Tolbutamide.

Elles sont fréquentes.

Elles seraient dues à une insuffisance de la glycogénolyse ainsi qu'à un léger dérèglement du contrôle central de la glycémie (KLOTZ).

VII - FORMES CLINIQUES

Il existe de nombreuses variations du tableau clinique et biologique type des tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes que nous venons de décrire ici.

Nous étudierons donc brièvement les principales variations :

- selon le type de la tumeur,
- selon l'âge,
- selon les syndromes associés.

1 - SELON LE TYPE DE LA TUMEUR

Nous avons déjà envisagé les caractères anatomo-pathologiques qui différencient les adénomes des tumeurs langerhansiennes.

Au point de vue clinico-biologique, nous l'avons déjà signalé, au fur et à mesure de la description des principaux signes diagnostiques, il n'existe que des différences très minimes entre les deux types de tumeurs.

Elles possèdent les mêmes signes cliniques et provoquent des réponses identiques lors des mêmes examens complémentaires.

Cependant, il est bon de rappeler quelques caractères particuliers aux carcinomes langerhansiens, tumeurs au pronostic redoutable dont le diagnostic doit être recherché avec acharnement au moindre doute d'hypoglycémie tumorale organique.

Il s'agit de tumeurs (malignes) beaucoup plus rares que les adénomes puisque la plupart des auteurs s'accordent pour estimer à 17 % leur proportion par rapport aux tumeurs bénignes. Ils n'ont guère de signes cliniques particuliers et se voient surtout à un âge mûr. La brutalité des comas hypoglycémiques avec glycémie très basse est notée dans 95 % des insulinomes malins (BREIDAHL) au lieu de 33 % dans les adénomes. L'amaigrissement est possible et alors, souvent caractéristique mais la plupart du temps une extraordinaire conservation de l'état général contaste avec l'extension tumorale.

Les douleurs abdominales sont tardives bien qu'une certaine valeur soit attribuée à l'existence de douleurs épigastriques irradiant le long de la marge costale gauche ou dans le dos.

L'examen clinique, à défaut de la tumeur qui n'est jamais perçue permet parfois d'objectiver l'existence de métastases hépatiques signe formel de malignité (100 % selon CARTER).

Les examens biologiques donnent des résultats identiques.

L'artériographie objective des images tumorales dans plus de 60 % des cas. Il semble que des résultats intéressants aient été obtenus grâce à la splénoportographie du fait de l'existence d'une hypertension portale segmentaire avec images de compression.

L'évolution des carcinomes est rapidement mortelle à brève échéance. Dans 36 cas sur 37, HOWARD note une survie ne dépassant pas un an. Les épisodes hypoglycémiques sont un signe tardif évolutif et les comas n'apparaissent que quelques semaines avant la mort et sont favorisés par l'existence de métastases sécrétantes.

La durée de survie des carcinomes langerhansiennes sécrétants est plus courte que dans les carcinomes non sécrétants, sans doute en raison de la gravité des accidents hypoglycémiques (cas n° 5).

Il est cependant des cas exceptionnels ou l'hypoglycémie évolue depuis plusieurs années. Il se pose alors le problème de la dégénérescence des tumeurs bénignes. Ainsi DEUIL et TUGAYE concluent de la façon suivante : "perdre du temps au lieu de pratiquer l'intervention chirurgicale, c'est prendre le risque de voir apparaître les métastases inopérables d'une tumeur maligne".

2 - *SELON L'AGE*

A - CHEZ L'ENFANT

La fréquence des insulinomes est rare chez l'enfant. MANN en 1969 a regroupé 39 cas dans la littérature mondiale. ROCHICCIOLI en ont colligé 10 autres cas. Il semble donc que le nombre de tumeurs bêta langerhansiennes chez l'enfant rapportés par la littérature soit inférieur à la centaine. Par contre, si on concluait en 1960 à la rareté des insulinomes chez les enfants âgés de moins de 4 ans, il semble que cette notion doive être révisée puisqu'on retrouve 11 cas avant l'âge de 1 an !

Sur le plan clinique, il n'existe aucune particularité, si ce n'est la prédominance des manifestations neuropsychiques et le coma représente une complication fréquente et inquiétante par les risque d'encéphalopathie qui peuvent émailler son évolution. ROCHICCIOLI observe toujours :

- La classique triade de Whipple,
- Le caractère matinal des crises.

Sur le plan des investigations para-cliniques on est gêné par le fait que les taux normaux de glycémie et d'insulinémie varient d'un individu à l'autre et d'un jour à l'autre dans la première année de la vie. Néanmoins, si l'épreuve de charge en glucose est peu significative

dans les cas rapportés, les meilleurs arguments sont apportés par le dosage de l'insulinémie (DRASH) et surtout le test au Tolbutamide (LESTRADET). Dans ce dernier cas, on observe une chute très profonde de la glycémie et surtout à une prolongation de cette hypoglycémie. Dans 6 observations de FAJANS, la glycémie au bout de 3 heures était toujours au moins inférieure à 36 % du taux initial. Dans une observation de LEGER et MAGDELEINE, la glycémie, de 0,65 g/l au début de l'épreuve demeurait encore à 0,45 à la 3è heure soit un abaissement de 31 %. Quant à l'insulinémie, elle est également évocatrice dans ce test : ROCHICCIOLI obtient un pic à 500 µU en 2' puis un retour à la valeur de base en 5'. Cette épreuve permet d'opposer hypoglycémies fonctionnelles et organiques.

L'épreuve à la L. leucine n'est pas spécifique puisqu'elle ne fait que traduire un hyperinsulinisme. Cependant, elle constitue chez l'enfant un excellent test d'orientation diagnostique : alors que chez l'enfant normal, on n'observe aucune réponse glycémique, en cas d'insulinome il existe une chute de la glycémie d'au moins 50 % et une élévation concomitante de l'insulinémie. Mais, sur 5 cas, relevés dans la littérature, il n'existe pas d'hypoglycémie, tandis que deux fois sur cinq l'hyperinsulinémie n'est pas franche.

Les autres épreuves présentent moins d'intérêt.

Quant à l'artériographie, ROCHICCIOLI et BRET ont rapporté des cas où l'insulinome fut découvert par cet examen.

Enfin, au point de vue anatomique, il n'y a pas de différence avec l'adulte. Le siège de la tumeur par exemple précisé dans 46 observations conserve la même répartition.

Si le diagnostic de tumeur bêta langerhansienne sécrétante chez l'enfant est un diagnostic d'élimination, il doit cependant être fait très rapidement en raison des désordres qu'entraîne l'hypoglycémie sur les structures nerveuses de l'enfant.

Enfin, signalons que les tumeurs malignes sont rarissimes et que l'adénome, à cet âge est souvent un des éléments d'une polyadénomatose.

NB - HYPOGLYCEMIE NEONATALE OU SYNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN

Elle doit être évoquée dans le cadre des hypoglycémies infantiles d'origine pancréatique.

Ce syndrome regroupe chez un nouveau né une omphalocèle, une macroglossie et une viscéromégalie. L'hypoglycémie est observée dans 30 à 50 % des cas. Elle est en rapport avec une hyperplasie langerhansienne transitoire qui se traduit par une réponse insulinique excessive du glucose, au Tolbutamide et au Glucagon. (HOOFT, ROSSIER).

B - CHEZ LE VIEILLARD

L'affection est rare au-delà de 70 ans. Le cas extrême semble être celui de HOWARD (84 ans). Le tableau est identique à celui de l'adulte avec cependant quelques particularités cliniques.

Ainsi, l'existence de courts "malaises" entraînant la chute évoque au premier abord une pathologie vasculaire cérébrale et les confusions sont fréquentes. Le plus souvent, chez le malade âgé, le tableau clinique prend une allure chronique : le malade se laisse aller, devient anorexique, insomniaque, présente des troubles de l'humeur et du caractère d'allure dépressive excitatoire.

Enfin, à cet âge, le coma peut être atypique : il est assez souvent carus d'emblée, il n'existe ni sueurs, ni convulsions, mais les signes pyramidaux sont au premier plan (CATELLIER).

Au point de vue biologique les différents tests devront être menés avec prudence : Quant à l'artériographie, elle est le plus souvent contre-indiquée à cet âge.

3 - SELON LES ASSOCIATIONS

A - ASSOCIATION A D'AUTRES TUMEURS

L'apparition chez un même sujet de l'association d'une tumeur langerhansienne bêta sécrétante et d'un autre processus tumoral des glandes endocrines pose le problème des polyadénomatoses.

1 - La polyadenomatose (Syndrome de WERMER)

L'adénomatose polyendocrinienne ou syndrome de WERMER semble souvent se développer à la suite d'une prédisposition familiale et héréditaire (gène autosomique ? WERMER). Elle se caractérise par l'apparition d'un processus prolifératif bénin ou malin développé à partir d'au moins 2 glandes endocrines. Le pancréas est électivement touché (84 % d'après CROISIER). Ce même auteur dénombre sur 76 tumeurs bêta langerhansiennes 8 Porteurs d'adénome multiples. Il semble donc que la fréquence soit relativement élevée. Nous n'avons pas pour notre part trouvé de telles associations.

A ce jour, 200 cas environ ont été rapportés dans la littérature. La première observation a été faite en 1903 par ERDHEIM. La première description clinique est due à ROSSIER (1939). DEROT et ASSAN retrouvent en 1968 une polyadénomatose portant sur 4 générations et montrent que les lésions peuvent se répartir au hasard d'une génération à l'autre, aussi bien chez la femme que chez l'homme.

La tumeur pancréatique peut être associée à des processus tumoraux endocriniens divers.

a - L'attente simultanée des *para-thyroïdes* est la plus fréquente (87 %). D'où le geste essentiel devant une suspicion d'hypoglycémie pancréatique de palper la région cervicale à la recherche d'un adénome parathyroïdien. L'hyperplasie est plus rare (un cas rapporté par TOURNIAIRE). L'hyper-parathyroïdie souvent engendrée ne possède pas de caractères spéciaux.

b - *L'anté hypophyse* semble également atteinte de façon relativement fréquente (50 %). Il s'agit d'adénomes éosinophiles surtout, mais aussi chromophobes. Cette association fait souvent penser à une hypoglycémie endocrinienne (1 cas de BELIN et BOURDEIX).

c - Les localisations *cortico-surrénales* ou *thyroïdiennes* sont plus rares. De même l'atteinte du *tissu enterochromaffine* (phéochromocytome:BOCCON-GIBOD) du *testicule*, des *ovaires* et de l'*épiphyse*.

d - Enfin, on peut également y rapprocher l'association d'une tumeur bêta langerhansienne avec une neurofibromatose, une maladie de Ménétrier... (KENNEY), les associations sont très variables d'une observation à l'autre. Ainsi, l'atteinte pancréatique peut être associée à une seule autre atteinte dans 36 % des cas, 2 autres dans 36 %, 3 dans 23 % et 5 dans 5 % des cas.

Dans chaque glande la prolifération peut aller de l'hyperplasie simple à la tumeur maligne.

Au sein d'une même glande des populations cellulaires à sécrétion différente peuvent être touchées. C'est le cas en particulier de l'îlot de Langerhans. C'est ainsi que ROUJEAU rapporte 2 cas où une tumeur pancréatique bêta sécrétante voisinait avec des adénomes multiples à cellules A. Dans ces 2 cas, une particularité était relevée au niveau de l'insulinome : la présence d'un stroma amyloïde dont le rôle reste mystérieux (DRY).

Dans tous les cas de polyadénomatose avec tumeur bêta langerhansienne sécrétante, ce syndrome ne présente pas de caractères particuliers.

2 - *Autres associations tumorales*

L'association d'un insulinome avec d'autres processus tumoraux est possible. Les publications de cas rares ainsi rencontrés ne cessent de s'accroître ces dernières années. De nombreuses associations semblent possibles. Nous ne citerons que les plus fréquentes ou les plus évocatrices.

1 - C'est ainsi qu'ALBOT et Coll. (1974) rapportent un cas de tumeur langerhansienne ayant entraîné un syndrome de Zollinger Ellison et une hypoglycémie.

De violentes douleurs sous-costales, des vomissements hyperacides, une diarrhée rebelle, la constatation d'un ulcère post-bulbaire résistant au traitement médical, une hyperchlorhydrie et une augmentation du pouvoir sécrétagogue urinaire conduisent Albot au diagnostic de syndrome de Zollinger Ellison, diagnostic confirmé par l'intervention.

Dans un second temps, cet auteur note un coma inaugural et des accidents hypoglycémiques répétés. L'hyperinsulinémie, l'existence de plusieurs masses tumorales hépatiques à l'artériographie témoignent alors de la nature insulino sécrétante de ces métastases.

Il est difficile dans ce cas, en l'absence de contrôle histologique d'affirmer s'il s'est agi d'emblée d'une tumeur langerhansienne à double potentialité ou encore de 2 tumeurs simultanées ou encore s'il a existé successivement une tumeur à cellules A puis une tumeur à cellules B.

2 - L'association d'un nésidioblastome avec une tumeur mésenchymateuse extra-pancréatique a également été observée et a donné lieu à quelques publications : COSCKEY en 1964 la signale pour la première fois, mais le nésidioblastome n'a été qu'une découverte de nécropsie. LEGER et Coll en 1966 rapportent le premier cas mondial vivant. En 1969, TEITELBAUM fait état d'un nésidioblastome sécrétant ayant fait suite à un léyomyosarcome abdominal. ASSAN et Coll rapportent l'association avec une tumeur rénale (1969). Il semble d'après LEGER que dans ces cas l'adénome pancréatique ne soit qu'un processus réactionnel déclenché par l'hypoglycémie de la tumeur mésenchymateuse.

3 - En 1971, CHAUSSAIN et Coll font état d'une adénomatose bêta avec absence de cellules A consécutive à la destruction de l'hypophyse par un crânio-pharyngiome.

B - ASSOCIATION A D'AUTRES ETATS PATHOLOGIQUES

Deux cas retiendront notre attention : il s'agit de l'association d'une tumeur bêta langerhansienne sécrétante :

- avec un état diabétique,
- avec la grossesse.

Dans les deux cas, ces états pathologiques semblent jouer un rôle dans le déclenchement des phénomènes hypoglycémiques.

1 - Le diabète

La rencontre d'un insulinome avec un diabète n'est pas fréquente. ASSAN et Coll en 1969 ne retenaient que 22 cas dans la littérature. CRAIN et THORN en 1949 sur 238 insulinomes recensés signalaient seulement 3 fois une telle association. PLAUCHU sur 37 observations d'adénomes langehansiens ne relève que 3 fois l'existence d'antécédents familiaux de diabète. WARREN et LECOMPTE en 1966 sur l'examen nécropsique systématique de 1854 diabétiques ne retrouve que 18 tumeurs insulaires (contre 24 sur 2 708 sujets non diabétiques). Dans nos observations seule Madame LAC... semble présenter une hérédité diabétique (vérifiée ultérieurement).

Cependant, plusieurs problèmes peuvent être posés (GUINET) .

- 1/4 des tumeurs langerhansiennes ont une courbe d'hyperglycémie provoquée de type prédiabétique (cas n° 3).
- L'association ainsi créée expliquerait peut-être le mécanisme de certains diabètes instables ?
- L'évolution diabétique des adénomes traités incite à penser à cette association.

2 - La grossesse

La découverte d'une tumeur langerhansienne au cours de la grossesse est une éventualité assez rare. LEGER en publie 4 cas, VACHON 4 cas.

Par ses traits cliniques, l'hypoglycémie observée ne diffère pas des cas hors de ce contexte.

Mais surtout il est intéressant de noter le déclenchement ou l'aggravation rapide des signes dès les premiers mois de la grossesse. Il semble que la grossesse intervienne dans cette aggravation par l'intermédiaire de l'axe hypophyso-gonadique (stimulation oestrogénique et prolactinique des îlots de Langerhans). Mais il faut citer un cas publié par LAURENT et DEBRY où l'état gravidique fit disparaître les signes d'hypoglycémie qui réapparurent après l'accouchement.

Quant au foetus, il ne semble pas touché par cet état pathologique puisque dans chaque observation il n'a pas été constaté d'anomalies gestationnelles ou néonatales.

Enfin, BOUDIN dans une vieille observation (1950) signale le même effet, après arrêt artificiel de la lactation, par chute brutale des sécrétions hypophysaires (il est à noter dans la suite de cette observation l'apparition d'une tuberculose dont le traitement ne deviendra efficace qu'après ablation de l'adénome).

VIII - T R A I T E M E N T

Nous envisagerons d'abord le traitement chirurgical, car il est encore à l'heure actuelle souvent le seul qui puisse permettre l'espoir d'une guérison complète bien que les suites lointaines soient parfois décevantes et incitent à une certaine réserve dans le pronostic.

1 - TRAITEMENT CHIRURGICAL

45 ans séparent le premier succès opératoire dû à GRAHAM en 1929 ; depuis plus d'un millier d'observations ont été rapportées dans la littérature mondiale.

C'est un traitement difficile en raison des multiples problèmes qui se posent au chirurgien. Tout d'abord, si la certitude d'une hypoglycémie organique est toujours acquise, il ne faut pas oublier que dans 1 cas sur 2, l'artériographie est muette et l'origine pancréatique n'est donc pas mise directement en évidence : c'est donc dans ces cas que l'intervention posera seule le diagnostic.

D'autre part, il ne faut pas perdre de vue qu'il s'agit d'une chirurgie encore dangereuse, du domaine de la spécialité : le risque opératoire est en effet grand. On peut évaluer d'après DEBRY le risque opératoire à 8 %. Le type

d'intervention effectuée influe d'ailleurs sur cette statistique. Nous y reviendrons. Enfin, cette chirurgie est grevée de séquelles fréquentes.

A - PREPARATION A L'INTERVENTION

Elle revêt une importance considérable, car elle permet de limiter les risques opératoires.

En plus, des précautions habituelles en cas de chirurgie abdominale, on s'efforcera d'assurer une recharge glucidique correcte afin de normaliser la glycémie et d'éviter les risques de collapsus hypoglycémique.

Un régime alimentaire de restriction calorique, avec apport fractionné de glucides sera indiqué. Par contre, tout régime de restriction sévère en vue d'obtenir une perte de poids chez ces malades la plupart du temps obèses est à rejeter du fait du long délai nécessaire à obtenir un résultat alors que l'acte chirurgical ne souffre d'aucune attente. Les hypoglycémies difficiles à équilibrer seront corrigées par des perfusions de glucose. DEPEYSTER suggère un essai préopératoire systématique au Diazoxide afin de tester l'efficacité de cette drogue. La notion d'une réponse positive pourra influencer le chirurgien quant au choix de la technique opératoire la moins mutilante.

Il est souhaitable également de stimuler la fonction cortico-surrénale par l'ACTH. Il paraît de toute façon prudent d'administrer le matin de l'intervention 100 à 200 mg d'hydrocortisone afin de réduire le risque d'hyperthermie post-opératoire (MOSS). L'intervention sera par ailleurs conduite sous perfusion de sérum glucosé pour prévenir une poussée hypoglycémique sévère.

B - LE TEMPS EXPLORATEUR

L'abord du pancréas sera effectué par une longue médiane sus et sous ombilicale ou par une incision transversale sous costale bilatérale chez les gros obèses.

Après avoir exploré l'ensemble de la cavité abdominale on abordera le pancréas en plusieurs temps (MALLET-GUY, LEGER, BORIES AZEAU, PATEL).

- Exploration de la face antérieure par section du ligament gastro-colique ou décollement colo-épiploïque et section de la veine gastro-épiploïque droite. Abaissement de l'angle colique droit et de la racine mésocolique.
- Palpation du corps et de la queue après décollement du mésogastre postérieur.
- Décollement duodéno-pancréatique poussé jusqu'à l'aorte selon la manœuvre de Kocher pour palper la tête.
- Le petit pancréas de Winslow est dégagé des vaisseaux mésentériques.

Si cette exploration s'avère négative, il faudra vérifier le processus uncinatus ainsi que vers d'éventuels parenchymes ectopiques (paroi duodénale, bulbe splénique).

Même si l'on trouve d'emblée la tumeur, il faudra dans tous les cas procéder à une exploration complète et méthodique de la glande.

Enfin, on n'omettra pas de palper le foie à la recherche de métastases.

L'intervention se déroulera sous contrôle constant de la glycémie pour déceler un éventuel pic hyperglycémique lors de l'ablation de la tumeur.

C - RESULTATS

Ils seront différents selon qu'il s'agisse d'une tumeur bénigne ou d'une tumeur maligne.

1 - Carcinomes

Nous l'avons vu le carcinome est souvent une découverte d'examen puisque rien ne semble le différencier aux points de vue clinique et biologique des adénomes.

Il s'agit alors presque toujours d'une tumeur spontanément visible. Elle a parfois envahi les tissus voisins et toute tentative d'exérèse s'avère impossible. Mais, lorsque la tumeur reste bien limitée tout en ayant métastasié, les avis sont partagés. Certains auteurs, avec l'avènement des nouvelles thérapeutiques médicales préconisent l'abstention.

Par contre, STEFANINI préfère pratiquer une chirurgie radicale (pancréatectomie partielle ou même totale), et recommande l'énucléation des métastases hépatiques, souvent fonctionnelles. On obtient ainsi une meilleure efficacité du traitement médical.

2 - Adénomes

Le choix du type d'intervention est un facteur déterminant pour le succès du traitement chirurgical des adénomes : il est conditionné par le résultat de l'exploration.

Plusieurs éventualités peuvent se poser au chirurgien : en 1974, la plupart des auteurs admettent la conduite à tenir suivante :

a - La tumeur est macroscopiquement visible ou décelable au palper : Dans cette hypothèse la localisation de la tumeur décide de la conduite à tenir :

- 1ère éventualité : adénome corporéo-caudal (à gauche de la veine porte). Dans ce cas le chirurgien a le choix entre la simple énucléation ou la pancréatectomie segmentaire. Les avis divergent : PRIESTLEY, LEGER, MALLET-GUY sont en faveur de la 1ère méthode : elle est peu invalidante. Mais, CORMIER, BORIES-AZEAU et PATEL préfèrent adopter la seconde car malgré qu'elle enlève une bonne partie du parenchyme elle présente de nombreux avantages :
  . elle est moins hémorragique,
  . les risques de fistule sont rares,
  . elle peut emporter d'autres adénomes passés inaperçus.
  . l'histologie de la tumeur peut parfois déceler des caractères malins (l'énucléation est alors insuffisante).
  . une éventuelle hyperplasie associée sera nettement améliorée.

Il semble donc que, sauf chez l'enfant, lorsque l'adénome ne présente pas de capsule nette la pancréatectomie caudale ou corporéo-caudale est préférable à l'énucléation.

- 2ème éventualité : adénome céphalique
  Dans ce cas le problème est plus délicat, car l'abord est difficile d'une part et les vaisseaux sont nombreux dans cette région d'autre part. On a le choix entre l'énucléation (HUGUET) ou la duodéno-pancréatectomie céphalique (CORMIER, PATEL, LEGER). Si l'adénome est retrouvé en position très superficielle, l'énucléation, en faisant une incision verticale sur la tête pancréatique, en pratiquant une hémostase soigneuse de la loge, donne un risque mineur et malgré la fréquence des fistules se révèle la solution la plus simple. Lorsque l'adénome céphalique est profond, LEGER considère qu'elle est dangereuse : risques opératoires élevés, nécrose pancréatique et fistules fréquentes. Dans ce cas, il vaut mieux pratiquer une duodéno-pancréatectomie en raison de la proximité immédiate du cholédoque et de la veine porte. D'autant que les méthodes modernes diminuent les risques opératoires.

Chez les malades âgés aucune de ces deux méthodes n'est satisfaisante : il faudra donc parfois savoir renoncer à l'exérèse pour se contenter d'un traitement médical.

- Dans les deux cas, plusieurs précautions sont à prendre afin de confirmer l'ablation de la tumeur :
  - Le dosage continu de la glycémie qui doit objectiver l'hyperglycémie réactionnelle.
  - L'examen histologique extemporané qui devra confirmer la nature de la tumeur.
  - En cas de pancréatectomie segmentaire l'analyse de la répartition des îlots donnera d'utiles renseignements sur la proximité d'une éventuelle tumeur.

b - Le pancréas est macroscopiquement sain et la tumeur ne peut être palpée même après palpation de la face postérieure, du processus incinatus, de la région pré-duodénale. L'artériographie est muette.

On pourra alors commencer par une biopsie extemporanée de la glande à la recherche d'une hyperplasie ou une inversion des cellules alpha sur les cellules bêta. Mais, les résultats sont longs à obtenir, et d'autre part l'examen est très souvent négatif.

1 - Il est alors logique d'envisager *une pancréatectomie gauche*. Cette résection se fera par tranches successives avec examen extemporané des fragments (MALLET-GUY). La recoupe peut ainsi emporter jusqu'à 90 % de la glande, ne laissant subsister qu'une mince jante de tissu péri-duodénal suffisant pour les besoins endocrines et exocrines et préservant les artères pancréatico-duodénales. MALLET-GUY obtient ainsi à l'aveugle 40 % de guérisons et 30 % de bons résultats. CORMIER a également obtenu d'excellents résultats. Si l'adénome n'est pas retrouvé dans les pièces d'exérèse on a alors le choix entre la pancréatectomie totale qui nécessitera une nouvelle intervention (non dénuée de risques !) ou un traitement médical.

2 - Mais, à la décharge de cette méthode qui semble de loin la plus employée à l'heure actuelle, il faut dire que les résections successives du pancréas ne sont pas sans danger : le risque de cytostéatonécrose est grand malgré la ligature du Wirsung et de plus, plus on se rapproche du mur duodénal, plus la section du pancréas est hémorragique. C'est la raison pour laquelle PATEL préconise l'exérèse en bloc.

De plus, comme le font remarquer CRAIN et THORN puis MULER et FONKALSRUD, il peut sembler illogique d'enlever d'une façon aveugle corps et queue du pancréas segments facilement explorables, alors que dans la tête et le processus incinatus, bien moins accessibles, on risque de passer à côté d'une tumeur. C'est pourquoi ces auteurs préconisent plutôt une *duodéno-pancréatectomie céphalique*.

En fait, la gravité d'une duodéno-pancréatectomie céphalique (nombreux décès post-opératoires) et ses difficultés techniques expliquent que cette méthode soit peu employée.

3 - Enfin, une dernière solution a été proposée si l'adénome ne peut être décelé : MENGOLI et LEQUESNE, constatant que de nombreux adénomes restants sont facilement découverts lors de réinterventions préconisent (augmentation probable de volume de la tumeur) *l'abstention chirurgicale* temporaire systématique et proposent de tester un traitement médical avant de réintervenir éventuellement au bout de quelques mois.

Toutes ces différentes méthodes sont résumées par STEFANINI (étude portant sur 1 047 cas).

- 1973, Chirurgie -

	AVANTAGES	*INCONVENIENTS*
Pancréatectomie gauche aveugle	basse mortalité	bons résultats dans 34 % des cas
Pancréatectomie subtotale aveugle	dans 70-80 % des cas bons résultats	mortalité élevée (20 %)
Duodéno-pancréatectomie céphalique aveugle	Bons résultats (54 %)	mortalité élevée (26 %)
Laparotomie + Réintervention	basse mortalité	persistance de l'hypoglycémie

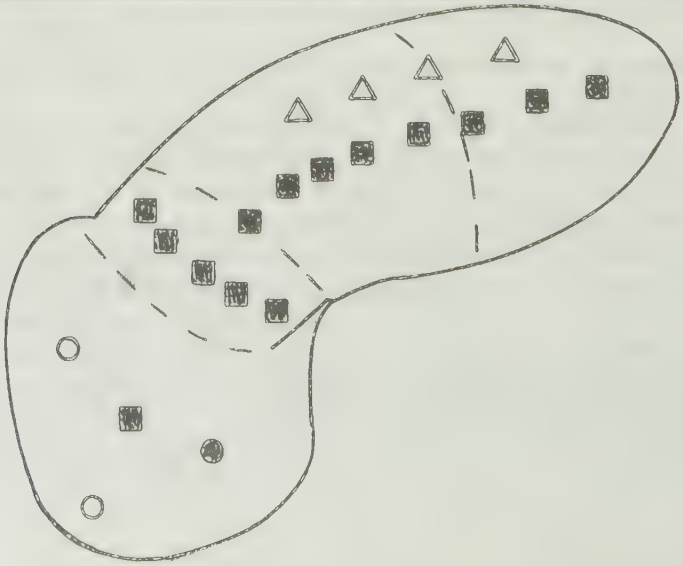
En résumé, selon l'opinion de la plupart des auteurs, il semble que l'intervention qui offre les meilleurs résultats soit la résection progressive du pancréas en partant de la queue et en réséquant parfois jusqu'à 90 % de la glande avec examen de la pièce opératoire et contrôle continu de la glycémie. La duodéno-pancréatectomie céphalique aveugle pour laquelle on déplore une mortalité opératoire élevée et l'abstention de l'exérèse qui expose les malades à des récidives hypoglycémiques ne peuvent être valablement soutenues.

3 - Revue de la littérature

Afin d'illustrer les théories précédentes, il semble utile de rappeler certains travaux importants donnant des statistiques intéressantes en matière de résultats chirurgicaux.

a - LEGER et Coll (1974)

Siège	Nombre de cas	Type d'interventions
Tête	4 (19 %)	- 1 énucléation d'emblée ■ - 2 énucléations après Pmie G. ○ - 1 adénome restant ●
Isthme	4 (24 %)	- 5 énucléations ■
Segment corporéo caudal	11 (52 %)	- 7 énucléations ■ - 4 pancréatectomie G. Δ
Jonction isthme-corps	1 (5 %)	- 1 énucléation ■



Dans cette statistique, l'exploration fut négative 6 fois ; une pancréatectomie gauche fut alors réalisée : 3 fois l'adénome fut trouvé dans la pièce d'exérèse (2 cas unique 1 fois multiple). Dans un 4ème cas, il ne fut pas trouvé d'adénome dans la pièce opératoire : céphalique, il fut une découverte d'autopsie.

Deux fois, un adénome céphalique fut découvert lors d'une réintervention après échec d'une pancréatectomie gauche.

Ainsi, dans 6 cas, une pancréatectomie gauche fut pratiquée en raison de la négativité de l'exploration, 3 fois l'adénome fut découvert dans la pièce, 3 fois il en était absent.

Au total, LEGER a pratiqué :

- 16 énucléations dont 2 après pancréatectomie G
- 5 pancréatectomies gauches isolées.

Dans sa localisation céphalique (4 cas, 19 %) l'adénome fut détecté d'emblée qu'une seule fois ; chez 2 autres malades l'adénome ne fut trouvé qu'à la 2ème intervention. Dans 1 cas enfin, laissé en place il fut découvert à l'autopsie.

Cinq fois l'adénome siégeait au niveau de l'isthme (24 %), 11 fois au niveau du segment corporéocaudal (52 %) 1 fois à la jonction isthme-corps. L'adénome, dans ces régions facilement abordables fut trouvé d'emblée 14 fois. Dans 3 cas, il ne fut trouvé qu'à la coupe en série de pièces de pancréatectomie gauche.

b - LAROCHE et Coll (1968)

(Arch. Surg. 1968)

118 Malades porteurs d'adénomes	*1è intervention*		*2è intervention*		*T O T A L*	
	Nbre de malades	*Guérison*	*Nbre de malades*	*Guérison*	*Nbre d'opérations*	*Guérison totale*
Enucléation	71	59	1	1	72	60
Pancréatectomie G.	23	21	3	3	26	24
Pancréatectomie sub-totale	-	-	-	-	-	-
1 T. identifiée	12	12	3	1	15	13
2 T. non identifiée	4	0	1	0	5	0
Pancréatectomie totale	5	4	7*	6	12	10
Autres	3	0	0	0	3	0
TOTAL	118	96	15	11	133	107(96

* Il s'agit dans 2 cas d'une pancratectomie totale effectuée à la 3è intervention.

Chez ces mêmes auteurs, dans 33 cas aucune tumeur ne fut trouvée : Il fut procédé à une pancréatectomie aveugle gauche. 15 fois l'examen de la pièce permit de déceler l'adénome. Tous ces malades furent guéris sauf un chez qui une totalisation pratiquée un an plus tard permit de retrouver plusieurs adénomes céphaliques. Dans

les 18 cas où aucune tumeur n'existait sur la pièce, 16 malades furent suivis : 3 restèrent indemnes de troubles hypoglycémiques. Les 13 autres continuèrent à présenter des signes cliniques : 4 furent guéris (3 par totalisation, 1 par ablation d'un adénome céphalique résiduel).

c - Parmi nos 5 cas considérés, 3 furent opérés. Une fois l'intervention ne retrouva rien. Il fut effectué une énucléation simple d'un adénome céphalique superficiel et 2 pancréatectomies gauches élargies (1 tumeur et 1 hyperplasie).

2 - TRAITEMENT MEDICAL

Complètement indispensable de la chirurgie, le traitement médical est appliqué aux malades dont l'état ne permet pas une intervention chirurgicale ; il sera également réservé aux cas présentant des métastases ou à ceux dont la chirurgie ne pourra donner de bons résultats.

Il a fait ces dernières années un bon en avant avec l'apparition de 2 drogues nouvelles :

- Le Diazoxide,
- La Streptozotocine.

A - TRAITEMENT DE L'EPISODE HYPOGLYCEMIQUE AIGU

Il est basé sur le resucrage. Mais, il est bon de rappeler certaines règles (DEBRY et LAURENT).

- Il faut éviter les solutés hypertoniques dans le traitement prolongé de ces épisodes : si un soluté glucosé à 30 % est utile pour les 20 premiers cc injectés, il entraîne ensuite en raison de sa forte tonicité des déséquilibres hydroélectrolytiques. Il doit donc être remplacé rapidement par des solutés à 10 %.
- L'injection de glucagon n'a que peu d'indications dans ce cas. Il peut être inefficace si le glycogène hépatique est absent ou non mobilisable .

- Le fructose (levulose) n'a aucune place ici. De même l'acide glutamique qui peut être dangereux.
- Enfin, les sels de potassium sont utiles en cas de coma prolongé. De même, le mannitol si l'on soupçonne un œdème cérébral.

B - DIETETIQUE DES HYPOGLYCEMIES TUMORALES PANCREATIQUES

Elle a pour but de fournir une ration calorique suffisante. L'apport protidique sera accru, les lipides réduits. Quant à l'apport glucidique il sera fixé en fonction des résultats de la courbe d'hyperglycémie provoquée.

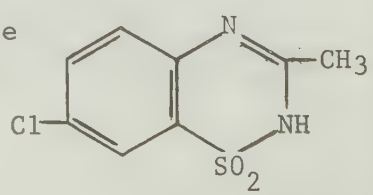
- *Si l'Hyperglycémie provoquée par voie orale est de type para-diabétique*, le régime sera pauvre en sucres (glucides "rapides" surtout). L'apport alimentaire sera fractionné en 6 à 8 repas.
- *Si l'hyperglycémie provoquée par voie orale est plate*, c'est le régime hyperglucidique qui conviendra, quel que soit le type qualitatif d'alimentation : les glucides "retard" sont souhaitables, le fractionnement des repas indispensable.

Dans tous les cas, chez l'enfant, on doit éviter l'apport de leucine et on devra préférer le lait de femme.

C - LE DIAZOXIDE

1 - Historique

Après la découverte des sulfamides par FARBEN et DOMAGH (1930, et la mise en évidence quelques années plus tard de leur pouvoir anti-bactérien (TREFOUEL 1930), hypoglycémiant (JANBON 1942) et diurétique (NOVELLO 1947), il faut attendre 1962 pour que *RUBIN et Coll* découvrent un sulfamide à action hyperglycémiante : le diazoxide. Il s'agit d'un sulfamide de la famille des benzothiadiazines ; c'est le 3 méthyl - 7 chloro 1, 2, 4 benzothiadiazine, 1, 1 diozyde



Contrairement aux autres corps de cette famille, il provoque une rétention d'eau et de sel. C'est un hypotenseur puissant, et fut un moment employé dans le traitement de l'hypertension artérielle, associé à un salidiurétique Mais, son emploi dans l'hypertension artérielle fut vite abandonné car on s'est aperçu qu'il altérait notablement la tolérance au glucose et entraînait une hyperglycémie. D'où l'idée de l'utiliser dans le traitement des hypoglycémies organiques non accessibles à la chirurgie.

2 - *Mode d'action*

Il a été étudié par BLACKARD et APRILL, puis en France par LOUBATIERES (prélèvements surrénaliens chez le chien). Après les travaux plus récents de TABACHNIK et de GRABER, il est possible que le diazoxide agisse à 3 niveaux :

- *Activité anti-insuline :* ce mode d'action principal est inverse de clui du Tolbutamide. Le diazoxide agit à la fois par une action freinatrice directe sur les cellules B et les cellules sécrétantes tumorales, ainsi qu'en stimulant la libération de catécholamines insulaires (SELTZER).
- *Activité sur la médullo-surrénale* par stimulation directe et aussi par mécanisme nerveux réflexe, compensateur de l'hypotension induite par le diazoxide.
- *Action probable sur la glycogénolyse hépatique* et le tissu adipeux avec élévation du taux des acides gras libres entraînant peut-etre secondairement une freination de la libération d' insuline.
- *Il n'a pas d'action anti-mitotique.*

3 - *Principaux résultats obtenus*

DRASH et WOLFF l'ont utilisé pour la première fois en 1966 avec succès chez un enfant atteint d'hypoglycémie leucino-sensible ayant résisté à une pancréatectomie de réduction. Depuis ce traitement s'est révélé efficace dans de nombreuses formes d'hypoglycémies en particulier dans les cas de tumeurs langehransiennes :

observations de SAMOLS et MARKS, MEREV, ERNESTI, BAKER, EHRLICH, PAGLIARA... De nombreux cas français ont été publiés ces dernières années avec un assez bon pourcentage de succès. SARIC relève 26 adénomes traités par diazoxide (22 améliorations) et dégage 3 indications particulières de la drogue :

- En traitement pré-opératoire systématique
- Lorsque la chirurgie est dangereuse ou impossible. LOYAU rapporte aussi le cas d'une malade de 160 kg équilibrée pendant 3 mois avec 300 mg par jour de diazoxide.
- Lorsque les traitements médicaux et la chirurgie sont restés impuissants.

GARCES et SALINAS enregistrent un pourcentage élevé d'échecs chez l'enfant.

Quant aux carcinomes, WARTER regroupe 6 cas parus dans la littérature (BLEICHER, MARKS, ERNESTI, DECOURT, GRABER et WEGIENKA) et observe 3 résultats satisfaisants.

4 - Posologie - Efficacité

La dose d'attaque conseillée et de 10 à 12 mg/kg/j en 3-4 prises. Les capsules sont dosées à 25 et 100 mg. La posologie est ensuite adaptée aux résultats du cycle glycémique et de l'insulinémie (100 - 200 mg/j).

Le délai d'action initiale est de 12 à 24 heures : le diazoxide n'est donc pas un traitement d'urgence. Il doit parfois être associé à un diurétique qui en potentialise l'action et lutte contre la rétention hydrosodée déclenchée par la drogue.

La durée du traitement variera d'un cas à l'autre :

- Dans certains cas, l'amélioration est spectaculaire et l'on peut espérer une guérison après quelques mois de traitement où les doses seront progressivement réduites.
- Parfois, le diazoxide a un effet presque nul ou tout au moins insuffisant : d'autres traitements ou la chirurgie seront envisagés.

- Dans la majorité des cas, l'état du malade s'améliore temporairement : la glycémie s'élève tandis que l'insulinémie revient à un taux normal. Puis, plus ou moins rapidement le malade présente de nouveaux signes cliniques. Même à fortes doses, l'effet du diazoxide s'estompe.

Notons que le diazoxide peut être utilisé de nouveau dans certains cas après échec ou résultats partiels d'une pancréatectomie de réduction.

Trois critères sont nécessaires pour juger de l'efficacité du diazoxide (De GENNES) :

- La raréfaction des accidents cliniques,
- L'absence de coma,
- Leur reprise en cas d'arrêt de la drogue,
- Une normalisation glycémique et insulinique.

5 - *Effets secondaires*

Ils ont été classifiés par SARIC *à partir d'une observation portant sur 110 cas réunis* ; ces effets secondaires n'entraînent que rarement la suspension du traitement.

Hirsutisme	40	Hirsutime	25
Œdèmes	13	Troubles digestifs	16
Troubles digestifs	11	Œdèmes	17
Troubles hématol.	6	Tachycardie	9
Baisse des γ globulines	4	Hypotension	2
Hyperuricémie	4	Anomalies hématol.	8
Troubles dermatol.	4	Troubles dermatol.	4
Diabète	3	Hyperuricémie	11
Tachycardie	1	Baisse des γ globulines	4
Céphalées, vertiges	1	Lymphadénie	1
Agitation	1	Hyperplasie gingivale	1
Cardiomégalie	1	Atrophie musculaire	1
SARIC 110 cas		SCHWARTZ 103 cas	

On peut distinguer par ordre d'importance :

- *L'hirsutisme* (environ 40 - 50 % des cas) sans autres signes de virilisme. Il apparaît en 4 à 6 mois sur la face, le dos et les membres et disparaît souvent de façon spontanée. Le préjudice esthétique est parfois important. Il est moins fréquent chez l'enfant.
- *Les œdèmes* de rétention sodée, contrôlés par un régime désodé et l'association d'un diurétique thiazidique (qui potentialisent le traitement) sont noté dans 15 - 20 % des cas.
- *Les troubles digestifs* également relativement fréquents (12 - 15 %) sont à type de nausées, vomissement, douleurs gastrointestinales. Ils interviennent volontiers lors du traitement d'attaque. Ils peuvent empêcher la poursuite du traitement.
- *Les anomalies hématologiques* rencontrées dans 5 % des cas sont l'anémie, la neutropénie avec éosinophilie (COMBS, BAKER). Parfois une neutropénie.
- *Les autres troubles* parfois signalés sont l'hyperuricémie (corrigée par l'allopurinol), les éruptions maculo-papuleuses cutanées, une hypotension orthostatique avec vertiges et céphalées.

Le Diazoxide est donc un sulfamide hyperglycémiant utilisé depuis une dizaine d'années. Dans la littérature on relève actuellement plus de 300 malades traités à l'aide de ce médicament avec des résultats intéressants. Il a une action nette sur la glycémie mais il est redoutable parfois par ses effets secondaires. De plus, il ne possède aucune action mitotique et il ne s'agit donc que d'une drogue paliative.

Il ne sera donc employé qu'en dernier ressort et devra toujours céder le pas devant la chirurgie chaque fois que celle-ci sera possible.

D - LA STREPTOZOTOCINE

Dernière venue dans l'arsenal thérapeutique des tumeurs langerhansiennes, la streptozotocine représente un apport intéressant et fait l'objet de nombreux travaux depuis quelques années.

1 - Historique

La streptozotocine est un antibiotique provenant de streptomyces acromogenes. La structure de cette molécule a été étudiée par HERR en 1967 qui a ensuite réalisé la synthèse chimique (1 méthyl - nitrosurée - glucosamine).

D'abord expérimentée sur la souris en raison de son activité sur la leucémie L 1210 des Rongeurs, on s'est aperçu qu'elle était diabétogène pour les animaux de Laboratoire. Après des études toxicologiques préliminaires chez l'homme, elle a été utilisé pour la première fois dans le traitement d'un carcinome langerhansien métastasié par MURRAY-LYON en 1968 qui, après 3 perfusions intra-veineuses rapides de 1,5 3 et 4 g du produit a obtenu une importante amélioration symptomatique et une nette diminution de la taille des métastases hépatiques.

Depuis plusieurs autres observations ont été publiées : ARNOULD, SADOFF, STANLEY, TAYLOR, SCHREIBMAN et surtout l'importante étude de BRODER et CARTER récemment parue.

2 - Mode d'action

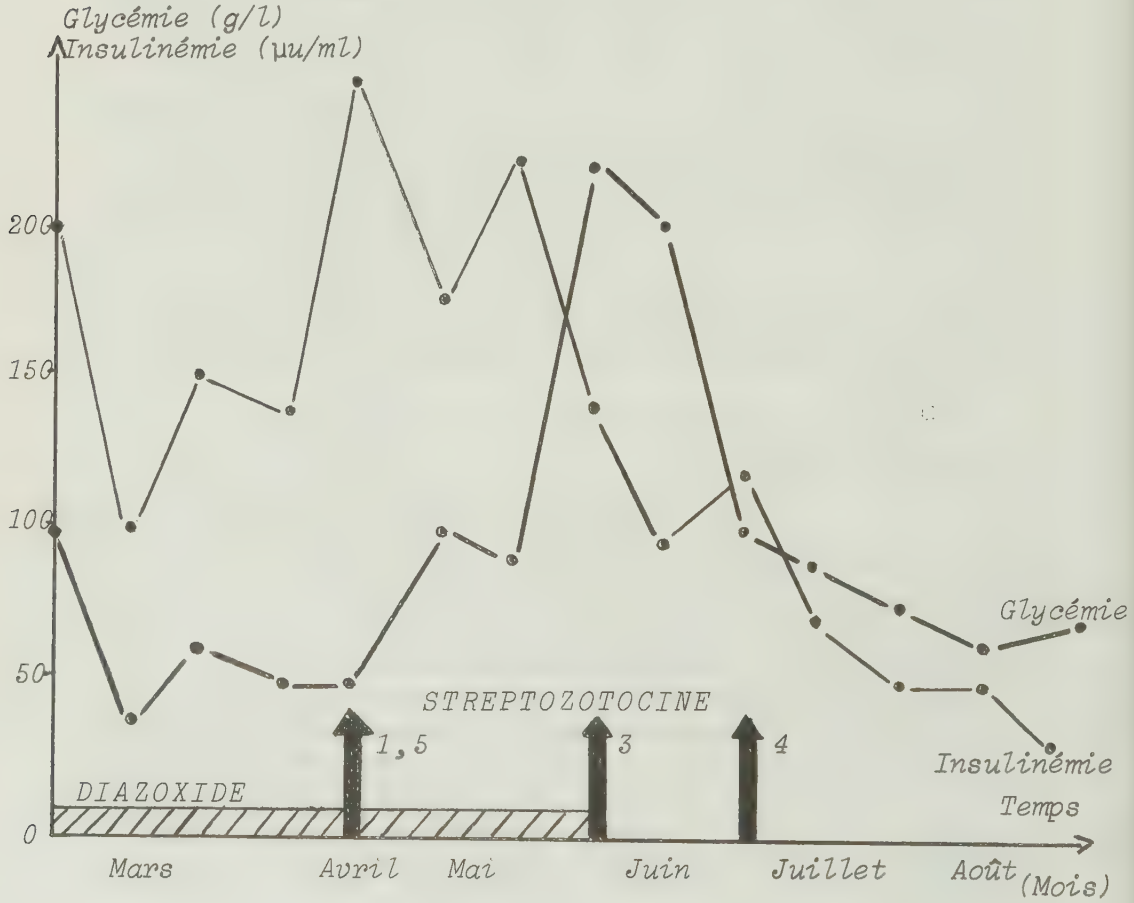
Il semble d'après les différents travaux récents parus que la steptozotocine agit à plusieurs niveaux :

- Elle augmente la néoglycogénèse hépatique,
- Elle accroît la sécrétion de glucagon,
- Mais surtout la drogue possède un effet direct sur les cellules bêta des îlots de Langerhans, déterminant une lésion biochimique responsable à la fois de l'altération de la sécrétion insulinique et de la nécrose cellulaire. Cette nécrose des cellules bêta ressemble à celle observée après injection d'alloxane. D'autre part, elle inhibe le déroulement de la mitose ainsi que la duplication cellulaire.

La streptozotocine aura donc sa plus grande utilité dans le traitement des carcinomes métastasiés au-delà de toute ressource thérapeutique.

3 - Résultats obtenus - Efficacité

MURRAY-LYON, lors de la première expérimentation clinique effectuée chez un malade porteur d'un carcinome métastasié a obtenu des résultats intéressants (disparition des signes cliniques, réduction du volume des métastases et surtout excellents résultats biologiques - voir schéma).



Récemment BRODER et CARTER dans une étude assez importante rapportent un taux assez élevé de succès.

Réponse biologique (statistique sur 39 malades)

Réponse complète	10 (26 %)
Bonne réponse partielle	11 (28 %)
Faible réponse partielle	4 (10 %)
Réponse subjective	1 (2 %)
Pas de réponse	13 (33 %)

Réponse clinique (statistique sur 30 malades)

Réponse complète	5 (17 %)
Bonne réponse partielle	6 (20 %)
Faible réponse partielle	4 (13 %)
Réponse subjective	0 (0 %)
Pas de réponse	15 (15 %)

Il semble dans tous les cas positifs enregistrés qu'il existe après l'injection de la drogue une nette amélioration clinique du malade avec disparition des comas hypoglycémiques, normalisation du taux de *glycémie 85 %* (TAYLOR observe même chez un de ses malades une réapparition d'un diabète préexistant). On observe également une chute du taux de l'insulinémie et une diminution scintigraphique ou artériographique de la taille des métastases hépatiques (70 %). STANLEY pour sa part n'observe pas de régression de volume des métastases, mais une diminution de leur vascularisation.

L'action de la streptozotocine sur les crises hypoglycémiques a été également probante lorsque le diazoxide avait échoué (WARTER).

4 - Posologie, Mode d'emploi

Des études toxicologiques chez l'homme ont montré que celui-ci supportait des doses supérieures à l'animal (jusqu'à 2,5 g/m^2).

Elle a été administrée selon une multitude de schémas thérapeutiques et la conclusion des différents auteurs diverge sur ce point. La voie intra-veineuse (injection directe ou perfusion) et la voie intra-artérielle

(par cathétérisme sélectif du tronc coeliaque) sont seules possibles.

C'est ainsi que STANLEY a obtenu un effet thérapeutique seulement par voie intra-artérielle. Pour MURRAY-LYON et TAYLOR la voie intra-veineuse a suffi, mais chaque perfusion entraîne nausées, vomissements et malaise général pendant quelques heures. La perfusion intra-veineuse hebdomadaire semble aussi donner de bons résultats (WARTER).

La dose thérapeutique tolérée sans incidents varie également selon les auteurs : elle va de 1,5 à 40 g. Mais l'Institut américain du Cancer recommande de commencer le traitement intra-veineux à la dose de 1 g/m^2 chaque semaine pendant 2 semaines et d'accroître ensuite la dose de 1 g/m^2 toutes les 2 semaines jusqu'à constatation d'un effet thérapeutique ou de manifestations toxiques limitant la dose.

La streptozotocine se présente en flacons injectables de 2 g et 100 mg.

5 - *Effets secondaires, toxicité*

Les effets secondaires limitent malheureusement l'intérêt spectaculaire de la drogue.

CARTER a rapporté tous les symtômes observés après administration de streptozotocine chez 52 malades.

Aucune toxicité	1/52	(2 %)
Brûlures à l'injection	44/52	(90 %)
Toxicité gastro-intestinale		
- anorexie	2/48	(4 %)
- nausées et vomissements	45/48	(94 %)
- diarrhée	5/48	(10 %)
- douleur abdominale	4/48	(8 %)
Toxicité rénale		
- protéinurie	18/35	(51 %)
- baisse de la clearance à la créatinine	6/23	(26 %)

- élévation de l'urée sanguine	5/27	(19 %)
- acidose tubulaire	8/46	(17 %)
- syndrôme de FANCONI (animo-acidurie + glycosurie rénale + hypophosphatémie)	6/46	(13 %)
- insuffisance rénale aiguë mortelle	5/46	(11 %)
Toxicité hépatique		
- augmentation des TGO	13/49	(27 %)
- augmentation des TGP	8/49	(16 %)
- augmentation des phosphatases alcalines	6/49	(12 %)
- élévation bilirubine	2/49	(4 %)
Toxicité hématologique		
- anémie	7/49	(14 %)
- leucopénie	3/49	(6 %)
- trombopénie	2/49	(4 %)
- aplasie mortelle	1/49	(2 %)
- *Autres*		
- chcc insulinique	11/52	(22 %)
- Diabète	3/52	(6 %)
- arythmie cardiaque	2/52	(2 %)
- hyperthermie	2/51	(2 %)
- hypotension et syncopes	2/52	(2 %)
- rash cutané	2/52	(2 %)

Il semble donc que la toxicité du produit s'exerce surtout au niveau du foie et du rein. Chez le malade de STANLEY, les signes de toxicité hépatique et rénale ont été minimes et transitoires. Mais, chez les 2 malades de SADOFF l'atteinte rénale a été beaucoup plus grave : chez l'un la tubulopathie et le syndrôme de Fanconi persistait 4 mois après l'arrêt du traitement ; l'autre malade est mort d'anurie par nécrose tubulaire aiguë. Il est vrai que la streptozotocine avait été administrée directement dans l'aorte, le cathétérisme du tronc coeliaque s'étant avéré impossible.

En résumé, il semble que l'apparition récente de la streptozotocine dans l'arsenal thérapeutique des tumeurs langerhansiennes sont un progrès réel. Il s'agit d'une drogue souvent efficace mais difficile à manier et donc la toxicité paraît grande.

Malgré l'absence de recul, il semble que l'utilité de la streptozotocine soit trouvée dans les contre-indications de la chirurgie, lorsqu'un traitement par le diazoxide a échoué et surtout dans le traitement des tumeurs malignes ayant métastasié dont elle ne représente que la seule chance de survie.

E - AUTRES THERAPEUTIQUES MEDICALES

Nous citerons brièvement pour mémoire les principales drogues qui furent utilisées pour le traitement des tumeurs pancréatiques hypoglycémiantes.

1 - Les corticoïdes

Longtemps, ils furent les seuls médicaments prescrits. Ils restent parfois employés dans les urgences hypoglycémiques : on leur préfère d'ailleurs souvent l'ACTH (25 à 75 mg/jour).

Mais, leurs inconvénients sont bien connus et ils ne font en particulier que majorer l'obésité existante. De plus, leur action (discutée) s'atténue rapidement.

2 - Le glucagon - zinc - retard

Préconisé en 1963 par ROSENBLOOM, SCHWARTZ et FRAZIER, il peut être employé à la dose de 0,1 à 0,5 mg/kg en injection intra-musculaire ou sous-cutanée. L'effet se manifeste en 2 h et peut durer 5-6 h, d'où la nécessité de répéter les injections 3 fois/jour. Il ne provoque pas d'accoutumance.

Mais son inconvénient majeur est de majorer l'hyperinsulinisme...

3 - *Autres*

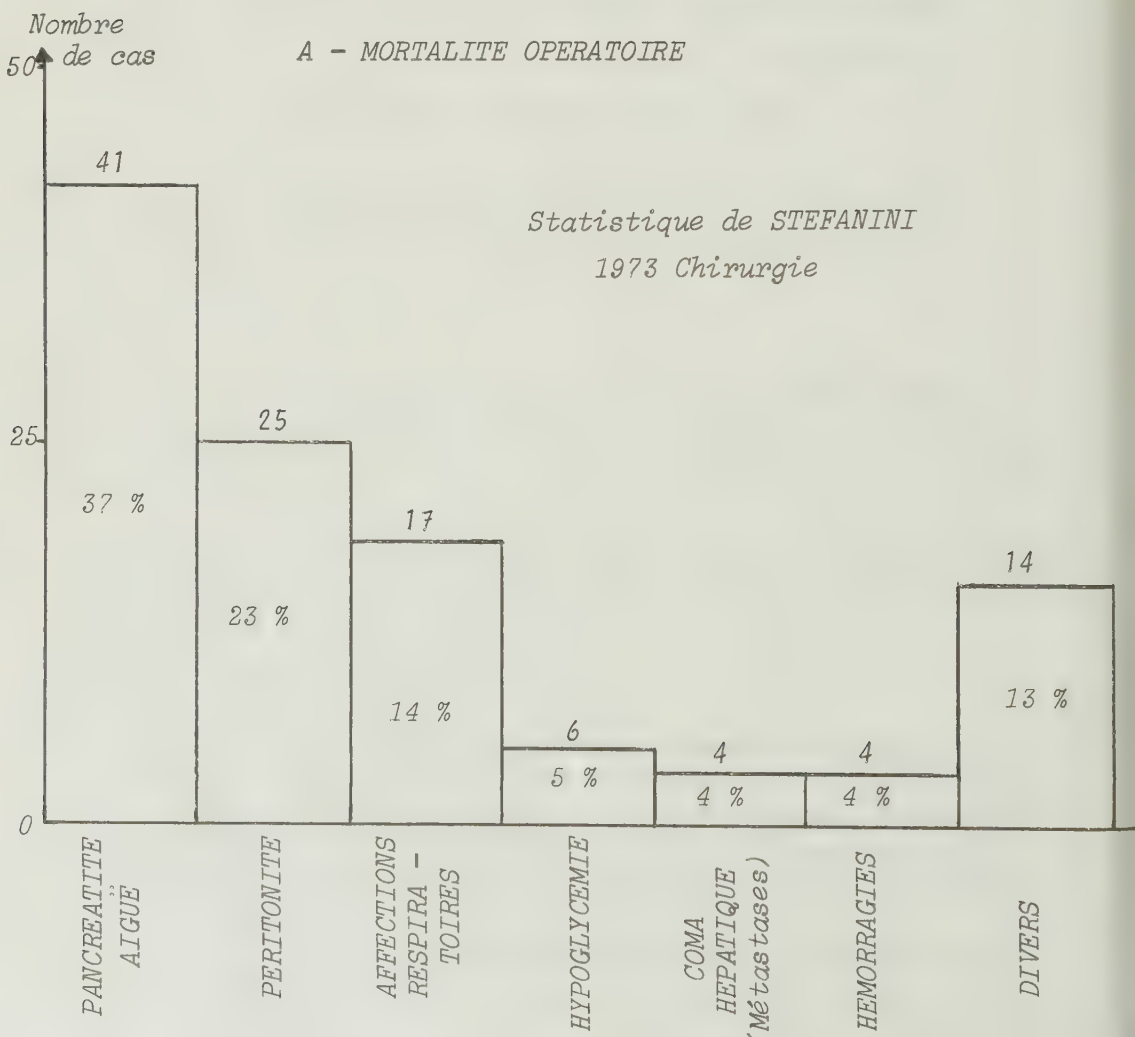
- *L'alloxane* a été expérimenté par certains auteurs américains en raison de son action élective au niveau des cellules insulaires. Mais, sa forte toxicité l'a vite fait abandonner.
- Quant à la *S.T.H.* ou hormone de croissance, difficilement maniable, si son pouvoir hyperglycémiant est reconnu et son emploi préconisé, il ne semble pas exister de cas où ce traitement fut pratiqué.
- Diphénylhydantoïne (KNOPP)
- L'asparaginase (SADOFF).

IX - EVOLUTION APRES TRAITEMENT

---

1 - LES SUITES OPERATOIRES

A - MORTALITE OPERATOIRE



D'après STEFANINI qui regroupe 1 067 cas, la mortalité opératoire globale du traitement chirurgical des insulinomes est de 11 %. Elle est 3 fois supérieure (26 %) dans les réinterventions par rapport aux premières interventions.

L'énucléation et la pancréatectomie gauche sont les interventions qui présentent le moins de risques (respectivement 5,7 % et 5,5 %) le risque est, nous l'avons vu beaucoup plus élevé en cas de pancréatectomie totale (25 %) et de duodéno-pancréatectomie céphalique (26,6 %).

Les causes de mortalité sont résumées dans le tableau précédent. Les péritonites et les pancréatites aiguës sont les causes les plus fréquentes. Les causes respiratoires s'expliquent par le fait que ces malades sont la plupart du temps obèse.

LEGER pour sa part déplore 4 décès sur 21 interventions : 2 fois il s'agissait d'hommes âgés et obèses, morts l'un d'encombrement pulmonaire, l'autre de nécrose pancréatique. Un 3ème opéré plus jeune (61 ans) non obèse, mourut d'une thrombose de l'artère pulmonaire. Le 4ème décès est survenu chez une femme de 42 ans au 52ème jour d'une énucléation par ulcération de l'artère splénique. Mayo Clinic 4,5 % (154 cas), HOWARD 9,5 % (153 cas).

Nous avons à enregistrer un décès post-opératoire au 2ème jour par thrombose de l'artère pulmonaire et pancréatite nécrosante.

B - COMPLICATIONS POST OPERATOIRES

1 - Le diabète transitoire

Il s'observe d'une manière pratiquement constante dans les minutes qui suivent l'acte chirurgical et se poursuit durant les 5 - 6 jours suivants.

Il est constaté dans la plupart des publications (85 % au minimum).

Dès l'excision de la tumeur l'hyperglycémie s'accroît pour atteindre rapidement son maximum en quelques heures (il s'observe rarement après les douze premières heures). La glycémie dépasse alors 2 g/l et peut atteindre des valeurs très élevées (4 g/l). La glycosurie est concomitante. En général, l'évolution est spontanément régressive et l'insulinothérapie n'est pas nécessaire. HOWARD observe cependant un cas de coma acido-cetosique.

Durant la même période, le taux d'insuline peut être très bas chez certains malades où, au contraire rester élevé. Cependant, l'ablation de la tumeur est toujours immédiatement d'un pic insulinémique très élevé (VAGUE : 3 000 µU/ml).

Un fait remarquable est à observer : tous les signes précédents peuvent être observés même lorsque la tumeur est laissée en place.

2 - *Complications locales*

Elles sont surtout observées à la suite d'énucléation d'adénomes non encapsulés situés dans la tête du pancréas.

a - Fistules pancréatiques

Ce genre de fistule est très fréquent. BREIDAHL en relève 20 sur 48 énucléations. LEGER observe 6 cas sur 21, toutes après énucléation d'une tumeur caudale (2 cas) corporéale (2) ou isthmique (2). La fréquence de ces fistules augmente lorsque l'adénome ne possède pas de capsule nette : souvent des canaux collecteurs sont retrouvés à l'examen de la pièce dans le parenchyme emporté avec la tumeur. Nous n'avons pas eu à observer cette complication dans les 3 cas opérés.

Les fistules apparaissent en moyenne de 5 à 20 jours après l'intervention. L'écoulement est en règle modéré ne dépassant guère 100 à 200 ml. L'activité amylasémique de cet écoulement montre des chiffres très élevés.

Dans 95 % des cas, la fistule se tarit spontanément.

La blessure canalaire est pratiquement impossible à déceler en cours d'intervention et la suture de Wirsung et de la brèche d'énucléation ne constitue pas une prévention suffisante.

Aussi, LEGER a proposé, pour éviter ces fistules de réaliser une petite anastomose pancréatogastrique mettant au contact la brèche suturée de l'énucléation avec un petit orifice ouvert à la face postérieure de l'estomac ; cette anatomose se fermera ultérieurement de façon spontanée.

b - Les collections péri-pancréatiques beaucoup moins fréquentes, mais dangereuses par la possibilité d'extension sous phrénique. Non traitées, elles peuvent également atteindre le pédicule splénique (risques de dissémination).

c - La pancréatite aiguë, classique, est gravissime. Rares sont les cas de guérison.

d - La cytostéatonécrose, muette car n'entraîne pas d'élévation de l'amylasémie, ni de douleurs. Elle entraîne souvent un collapsus irréversible et fatal.

e - Autres : nous ne citerons que pour mémoire :

- La nécrose du duodénum dans les résections céphaliques,
- L'ulcération de l'artère splénique (CLOT PAIMBOEUF).

Il semble que comparant les récentes publications avec les anciennes que toutes les complications sont observées de façon moins fréquente de nos jours. Cela tient en grande partie à l'amélioration de l'anesthésie et des techniques opératoires.

3 - Complications générales

Les atteintes pulmonaires (embolie surtout) sont des complications propres à toutes les interventions de ce genre.

Les péritonites sont assez fréquentes : elles ne présentent aucun signe particulier dans ce cas.

L'hyperthermie post-opératoire est aujourd'hui jugulée grâce à l'administration systématique de cortisone en pré-opératoire.

Enfin, il faut signaler un risque de phlébite non négligeable.

2 - PRONOSTIC - EVOLUTION LOINTAINE

Mis à part le risque de complications que nous venons de voir l'évolution des tumeurs langerhansiennes est variable :

- *Dans le cas des carcinomes*, elle est rapidement fatale. Pour BREIDAHL, elle ne dépasse rarement 1 an, à moins que l'utilisation de la streptozotocine permette de prolonger la survie.

- *L'évolution des adénomes* est radicalement opposée : dans la majorité des cas, elle est favorable lorsque la tumeur est enlevée en totalité. La chirurgie est la seule thérapeutique efficace : le diazoxide ne peut qu'être un utile adjuvant. LAROCHE obtient 96 % de bons résultats après chirurgie (112 malades) et HOWARD 86 % sur 153 insulinomes. Ces résultats ne sont quelquefois obtenus qu'après plusieurs interventions.

Dans le cas où l'adénome ne peut être enlevé les résultats lointains, nous l'avons vu sont variables selon la thérapeutique alors envisagée.

Quant aux récidives, aucun cas n'a été rapporté. La transformation maligne d'un adénome bénin est discutée.

Parfois cependant, l'évolution lointaine des adénomes énucléés ou guéris médicalement peut être grevée de quelques séquelles :

- nous citerons les séquelles neurologiques dues à des atteintes irréversibles des structures nerveuses par une

hypoglycémie prolongée et les troubles nutritionnels dûs à une pancréatectomie totale ou subtotale.

- Nous retiendrons par contre la constitution d'éventuels diabètes quelques mois après la guérison. 2 hypothèses peuvent être retenues :

  . L'existence d'un diabète latent préexistant à l'adénome et qui se révèle après sa guérison (HGO hyperglycémie provoquée par voie orale).

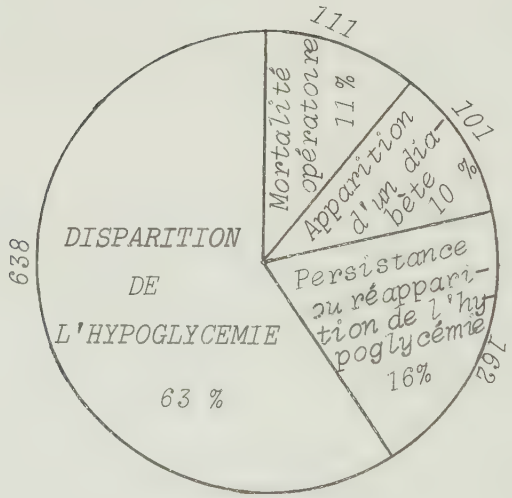
  . La formation à bas bruit d'une pancréatite chronique.

Il semble que la deuxième hypothèse soit la plus fréquente (cf formes cliniques). En effet, près d'1/4 des courbes d'HPO et à un degré moindre les tests au Tolbutamide pratiqués dès les premiers signes de la maladie sont en faveur d'un état pré-diabétique. D'où la règle de pratiquer des explorations du métabolisme glucidique après le traitement : seule la comparaison des différents tests avec le recul de plusieurs années permettra d'affirmer une guérison certaine ou l'évolution vers un état diabétique.

LA GUERISON D'UNE TUMEUR LANGERHANSIENNE NE POURRA ÊTRE AFFIRMEE QU'A PARTIR DE CRITERES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes :

Résultat du traitement chirurgical (sur 1012 cas documentés) d'après STEFANINI



QUATRIEME PARTIE :

HYPOGLYCEMIES PANCREATIQUES NON TUMORALES

L'HYPERPLASIE LANGERHANSIENNE

Il existe des cas peu fréquents où, devant des signes cliniques et biologiques d'hypoglycémie organique d'origine pancréatique, le chirurgien ne décèle aucune tumeur pancréatique. On ne sera alors en droit de porter le diagnostic d'hyperplasie langerhansienne qu'après un examen anatomo-pathologique minutieux de la glande après une éventuelle exérèse, examen qui éliminera par ailleurs l'existence d'une tumeur.

Il s'agit donc d'un diagnostic histologique qui ne peut être que :

- post opératoire,
- ou post-mortem.

Il n'existe que très peu de publications concernant cet état. La raison en est simple : l'hyperplasie langerhansienne a été de tout temps controversée. Encore aujourd'hui certains auteurs n'admettent pas sa réalité.

Pourtant, le terme d'hyperplasie est souvent évoqué. HOWARD sur 77 pancréatectomies gauches note 34 adénomes, 13 hyperplasies insulaires et 35 parenchymes normaux. SCHWARTZHOFF sur 90 hypoglycémies pancréatiques non adénomateuses note 60 pancréas normaux et 30 hyperplasies insulaires. GILLOT (1958) dans sa thèse relève 12 observations.

Mais, il est vrai que ces travaux sont anciens et ces auteurs n'avaient à leur disposition les moyens modernes de diagnostic qui font que la fréquence des adénomes par rapport aux hyperplasies simples n'a cessé d'augmenter.

1 - ETIOLOGIE

L'hyperplasie langerhansienne est le plus souvent la conséquence d'une affection de voisinage. La pancréatite chronique et la lithiase semblent les deux étiologies de loin les plus fréquentes.

A - PANCREATITE CHRONIQUE

HARRIS en 1923 est le premier à reconnaître la pancréatite chronique dans la participation d'une hypoglycémie. Les principaux travaux parus sont l'œuvre de SENDRAILH. LATASTE pour sa part collige en 1964 29 cas parus dans la littérature.

L'hypoglycémie dans tous les cas peut être :

- franche,
- mais le plus souvent frustre.

B - LITHIASE PANCREATIQUE

Elle semble agir par effet Mansfeld, en obturant les canaux pancréatiques. Des lésions inflammatoires existent toujours, mais il semble qu'elles ne jouent qu'un rôle secondaire dans la genèse de l'hyperplasie.

C - AUTRES CAUSES

Les hypoglycémies sont exceptionnelles au cours des pancréatites aiguës. Elles surviennent au début de la crise. Mais, il semble dans tous les cas s'agir de poussées aiguës sur un fond de pancréatite chronique (JOYEUX, MIROUZE).

Un kyste pancréatique peut être à l'origine d'une hyperplasie avec poly et macronésie . De mêmes diverses tumeurs, parfois calcifiées, ne présentent pas les caractères d'un tissu insulinosécréteur ont pu être à l'origine d'états hypoglycémiques guéris par ablation.

On relève également comme autres causes possibles :

- Des lésions des organes adjacents au pancréas (système biliaire, tractus gastro-intestinal).
- L'atrésie du Wirsung.

Mais, il est des cas où une hyperplasie langerhansienne histologiquement prouvée ne présente aucune cause évidente. On est alors en droit de parler d'hyperplasie primitive. Cette forme, rarissime, se voit essentiellement chez l'enfant de mère diabétique.

A - *TABLEAU CLINIQUE*

Le diagnostic entre tumeur langerhansienne et hyperplasie simple est impossible à déterminer cliniquement.

Tout au plus peut-on remarquer une gravité moindre des signes cliniques et une réponse rarement excessive dans les épreuves biologiques (cas n° 3).

Par contre, l'hypersensibilité de ces malades à l'insuline contraste avec l'hyposensibilité des malades atteints de tumeurs (LEGER).

L'artériographie est bien sûr muette et ne présente aucun signe particulier. La scintigraphie peut dans certains cas montrer des images d'hyperfixation globale.

3 - TRAITEMENT

A - DE LA CAUSE

Le traitement médical est illusoire. Il cherchera avant tout à calmer la douleur.

En cas de lithiase, on pourra pratiquer une sphinctérotomie oddienne avec drainage du Wirsung (TRAISSAC).

B - DE L'HYPERPLASIE

Jusqu'à ces dernières années, une seule thérapeutique prévalait : la pancréatectomie sub-totale, emportant 90 % de la glande et ne laissant qu'une mince bande de tissu péri-duodénal suffisant pour les besoins exocrines et endocrines (MALLET-GUY). Dans le cas de Mme BRA... une pancréatectomie corporéo-caudale a amené la guérison complète de ses troubles.

Mais, cette intervention est particulièrement mutilante et des travaux récents ont montré l'efficacité remarquable du diazoxide et surtout de la streptozotocine sur les hyperplasies langerhansiennes.

Il semble donc qu'un traitement médical d'épreuve doit dans tous les cas être institué avant d'envisager toute sanction chirurgicale.

La vagotomie peut parfois apporter une amélioration (LATASTE).

4 - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions d'hyperplasie peuvent être isolées ou accompagnées d'autres lésions pancréatiques.

En cas de pancréatite ou de lithiase, il existe une désintégration étendue du tissu acineux avec zone de fibrose ou de sclérose extensive (ROSSELIN). Ce stade est précédé par des aspects d'inflammation chronique avec

dilatation des canlicules pancréatiques en cas d'obstruction ou aspects d'inflammation chronique en cas de pancréatite.

Les critères histologiques d'hyperplasie reposent sur le calcul du nombre et de la dimension des îlots (SENDRAIL). Elle est aussi définie par la multiplication des îlots (polynésie), leur dissémination dans tout le pancréas et par leur augmentation de taille (macronésie). La taille normale se situe entre 50 et 200 µ ; dans l'hyperplasie elle peut être de 600 à 200 µ. Il s'y associe une hyperémie élective des îlots (CAHUZAC) ainsi que de nombreux îlots jeunes bordés par un mince liseré conjonctif et de nombreuses figures de mitose. Ces îlots comprennent 80 à 90 % de cellules bêta, souvent particulières par la disparition de leurs granulations et l'existence d'un gigantisme cellulaire (SENDRAIL). Parfois, les cellules A ne sont pas visibles.

5 - *PATHOGENIE*

Dans la majorité des cas, il semble que la lésion du pancréas exocrine précède l'hyperplasie des îlots. Ces faits ont été rapprochés des hyperplasies expérimentales.

Chez l'animal en effet la ligature des canaux pancréatiques donne une nécrose et une atrophie du pancréas exocrine qui s'accompagne d'une hypoglycémie sévère avec hyperplasie réactionnelle des îlots et augmentation de leur contenu en insuline (BANTING et BEST 1922, MANSFELD 1927).

Chez le rat, la pancréatectomie sub-totale provoque également une hyperplasie des îlots restants portant surtout sur les cellules bêta (BENCOSME).

LOUBATIERES démontre plus tard que l'augmentation de pression dans le Wirsung provoque aussi une hypoglycémie. Même résultat par dérivation biliaire (VERNES).

L'énervation pancréatique sympathique respectant l'innervation para-sympathique donne aussi une hyperplasie (SENDRAIL).

Enfin, on a pu remarquer ce phénomène lors d'injections de thyroxine ou la castration testiculaire.

L'hyperplasie langerhansienne doit être distinguée de l'adénomatose diffuse qui est le fait d'une dissémination d'adénomes macroscopiquement visibles.

Il semble qu'une opinion s'est dégagée distinguant l'adénome simple d'origine néoplastique d'une part et l'adénomatose et l'hyperplasie d'autre part.

CONCLUSIONS GENERALES

Nous avons eu l'occasion d'observer dans les Services des Professeur DOUTRE et AUBERTIN, 5 cas d'hypoglycémies organiques d'origine pancréatique dont 3 ont été vérifiés anatomiquement.

A la suite de ces observations, il a été possible d'établir une étude clinique sommaire de ce syndrôme.

Il s'agit d'une maladie rare mais non exceptionnelle. Les signes cliniques communs à toutes les hypoglycémies sont cependant typiques par leur horaire et leur réversibilité après apport glucosé. La glycémie, très souvent inférieure à 0,50 g/l permet d'individualiser la classique triade de WHIPPLE. Le dosage de l'insulinémie par la méthode radio-immunologique est un apport récent mais d'une grande utilité, car elle fait la preuve de la nature organique de l'hypoglycémie diagnostiquée.

Des tests biologiques dynamiques, nous ne retiendrons que les épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale et la stimulation par le Tolbutamide : compléments indispensables au diagnostic, ils sont par contre souvent peu caractéristiques.

Au terme de ce double bilan clinique et biologique, ce diagnostic très fortement suspecté, mais rarement évident, ne peut être apporté avec certitude que par l'étude artériographique du pancréas qui permet en outre de localiser la tumeur.

Le traitement est avant tout chirurgical : Les méthodes varient selon les auteurs et surtout selon la mise en évidence et la localisation du processus hypoglycémiant. Le traitement médical, (DIAZOXIDE et STREPTOZOTOCINE) est un adjuvant indispensable lorsque l'exérèse s'avère impossible.

Enfin au point de vue anatomo-pathologique, malgré les difficultés d'interprétation que nous avons évoquées, il faut signaler l'extrême fréquence des adénomes, tandis que l'hyperplasie qui possède un tableau clinico-biologique identique, n'est pas encore individualisé par la majorité des auteurs.

Si en 1974, la certitude d'une hypoglycémie organique pancréatique passant par une série d'étapes bien codifiées ne pose plus de problèmes majeurs, il faut garder à l'esprit la gravité de ces syndrôme et par conséquent la nécessité absolue de faire un diagnostic précoce : C'est encore actuellement la difficulté majeure.

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'UNIVERSITE DE BORDEAUX II :
H. BRICAUD

Vu, bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
L.P. DOUTRE

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 5 novembre 1974
Le Chancelier des Universités :
R. PAULIAN

B I B L I O G R A P H I E

---

1 - ADLOFF A., OLLIER J.C. et CINQUALBRE J.,
Tumeurs langerhansiennes,
Encyclopédie Méd. Chir., 1974, Paris, Foie - Pancréas, 2, 7107.

2 - ALAJOUANINE T., NEHLIL J., CONTAMIN F., CATHALA H.P., et CLOAREC M.,
Encéphalopathie hypoglycémique par adénome langerhansien probable - Disparition des troubles sous l'effet de la corticothérapie,
Revue Neurol., 1959, 100, 3.

3 - ALBEAUX-FERNET M., BELLOT L., CANET L., DERIBREUX J. et GELINET M.,
Les tumeurs pancréatiques insulino-sécrétantes,
L'année endocrinologique, 1971, 147, 171.

4 - ALBOT G., BOISSON J., HEPP J., NEZELOFF Ch., ASSAN R., et MALVY J.L.,
A propos d'un cas de tumeur langerhansienne ayant entraîné un syndrome de Zollinger Elisson et une hypoglycémie,
Annales de Gastro-Entéro. Hep.,1974, 10, 1,9.

5 - ARNAZON X. et VAILLARD L.,
Contribution à l'étude du pancréas de lapin, lésions provoquées par la ligature du canal de Wirsung,
Arch.Physiol.Norm.Path.,1884, 3, 287.

6 - ARNOULD Y., OOMS et BASTENIE,
Treatment of insulinoma with streptozotocin,
Lancet, 1969, 1, 1210.

7 - ARNOULD G., SOMMELET J., TRIDON P., LAXENAIRE M. et BARRUCAND D.,
Forme hypersomnique d'hypoglycémie par adénome langerhansien,
Ann. Med. Nancy, 1963, 2, 979.

8 - ARON E., JOBARD P. et MURAT J.,
Réflexions sur les nésidioblastomes,
Revue française Gastro-Entérol.,1973, 94, 43.

9 - ARSAC M.,
Les hypoglycémies pancréatiques,
Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris, 1966, 7, 12, 743.

10 - ASSAN R., HANANIA G., LAMBERT P., MARTEAU J., CAMILLIERI J.P., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G. et DEROT M.,
Tumeur béta-langerhansienne insulino-sécrétante chez une femme atteinte de diabète sucré,
Ann. Méd. Interne, 1969, 120, 3, 173.

11 - ASSAN R., et RATHERY M.,
Diagnostic des hypoglycémies organiques de l'adulte,
Revue du Praticien, 1969, 19, 9 bis, 1391.

12 - ASSAN R., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G., BARBANEL C., VAYSSE J., FAYE C., AUBERT Ph. et TOURNEUR M.,
Hypoglycémie organique avec association d'une tuemeur maligne rénale et d'un adénome langerhansien. Rôle déterminant des dosages d'insulinémie pour le diagnostic étiologique et la conduite chirurgicale,
Presse Médicale, 1969, 77, 29, 1039.

13 - ASSAN R. et SLAMA,
Hypoglycémie de l'adulte,
Revue de Médecine, 1973. 25, 1649.

14 - ASSAN R., TCHOBROUTSKY G., ROSSELIN G., KOPF A., WELTI J.J., et DEROT M.,
Un cas d'adénome béta-langerhansien hypoglycémiant et d'adénomes parathyroïdiens sécrétants: les poly-adénomatoses,
Presse Médicale, 1968, 76, 48, 2259.

15 - ASSAN R., TCHOBROUTSKY G., SELMI A., et DEROT M.,
Les hypoglycémies organiques spontanées par tumeur pancréatique : exploration fonctionnelle des hypérinsulinismes organiques,
Revue du Praticien, 1972, 22, 25, 3375.

16 - BAKER L., KAYER R., ROOT A.W. et PRASAD A.L.N.,
Diazoxide treatment of idiopathic hypoglycemia of infancy,
J. Pédiat., 1967, 71, 494.

17 - BANTING F.G. et BEST C.H.,
Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus,
J. Lab. Clin. Méd., 1921, 7, 464.

18 - BARBIER J., SUDRE Y., GIL R., LEFEVRE J.P., GASQUET C., PAYEN J., BEAUGENDRE F. et MORIN M.,
Encéphalopathies hypoglycémiques par tumeur pancréatique,
Ouest Médical, 1970, 19, 1549.

19 - BELIN J. et BOURDEIX G.,
Hypoglycémie grave chez une femme porteuse d'un adénome langerhansien et d'un adénome hypophysaire,
Lyon Médical, 1968, 220, 427.

20 - BENCOSME S.A., ALLEN, et LATTA.,
Functionning pancreatic islet cell tumors studied électronmicroscopically,
Amer.J. Path., 1963, 42, 1, 22.

21 - BERNARD P.,
L'hyperglycémie provoquée par voie orale : quand la demander, comment l'interpréter ?
Revue de Médecine, 1974, 10, 591.

22 - BERTOYE A., BOURRAT Ch., BOLOT J.F. et ROBERT D.,
Neuropathie amyotrophique quadridicipitale par hypérinsulinisme : amélioration par exérèse d'un adénome langerhansien,
Revue neurologique, 1972, 126, 3, 220.

23 - BISMUTH H., et LE BRAS J.,
Le dosage peropératoire de la glycémie dans la chirurgie des adénomes langerhansiens hypoglycémiants,
Chirurgie, 1972, 98, 194.

24 - BIZOLON Ch. A. et GAROUX H.,
Etude longitudinale dynamique de l'insuline plasmatique dans l'adénome langerhansien.
Journées Annuelles de diabétologie de l'Hôtel Dieu., 1969, 1 vol.,Flammarion Edit., 319.

25 - BLACKARD W.G. et APRILL C.N.,
Méchanism of action of diazoxide,
J. Lab. Clin. Méd. 1967, 69, 960.

26 - BLANQUET P., BECK C. et PIGNEUX J.,
Scintigraphie pancréatique,
Bordeaux Médical, 1968, 6, 1111.

27 - BLAU M., MANSKE et BENDR,
Clinical experience with Se 75 sélénomethionine for pancreas vizualisation,
J. Nucl. Med., 1962, 3, 202.

28 - BOOKSTEIN J.J., et OBERMAN H.A.,
Appraisal of sélective angiography in localizing islet cell tumors of the pancréas,
Radiology, 1966, 86, 682.

29 - BORIES-AZEAU A., DOSSA J. et DAYAN L.,
Les adénomes pancréatiques hypoglycémiants : à propos de 4 observations,
Revue des CHU., 1970, 11, 27.

30 - BORIES-AZEAU A., PUJOL H. et MIROUZE J.,
La place de la pancréatectomie gauche dans le traitement des accidents hypoglycémiques par adénomes langerhansiens,
Presse Médicale, 1963, 71, 49, 2361.

31 - BOUDIN M., BERTRAND L., LEGER L., CASTAIGNE P., et SABOURAUD O.,
Hyperinsulinisme par adénome des îlots de langerhans : adénectomie,
Presse Méd., 1950, 58, 694.

32 - BOUDIN M., CASTAIGNE P. et SABOURAUD O.,
Hyperinsulinisme par adénome langerhansien. Réflexions à propos d'une observation sur le rôle déclenchant de l'arrêt brusque de la lactation,
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, 17-18, 827.

33 - BOUDIN G., LAURAS A. et LABET R.,
Les encéphalopathies des hypoglycémies spontanées,
Presse Méd., 1960, 68, 270 et 321.
Vie médicale, 1966, 47, 1729.

34 - BOUSQUET O., DELAS N. et SARRAZIN A.,
L'insulinome,
Médica. 1973, 112, 22.

35 - BOYET F.,
Les hypoglycémies pancréatiques,
Revue de Médecine, 1973, 14, 12, 837.

36 - BREIDAHL H., PRIESTLEY J. et RYNEARSON E.,
Hyperinsulinism;Surgical aspect and résults,
Ann. Surg., 1955, 142, 698.

37 - BREIDAHL H., PRIESTLEY J., RYNEARSON E. et ROCHESTER,
Clinical aspects of hyperinsulinsm,
J.A.M.A., 1956, 160, 198.

38 - BROCQ P. et GARCIN,
Hypoglycémie spontanée évoluant depuis 3 ans sous forme d'accidents comateux répétés : ablation chirurgicale d'un volumineux adénome langerhansien,
Mém. Acad. Chir., 1945, 71, 53.

39 - BRODER L.E. et CARTER S.K.,
Pancreatic islet cell carcinoma : clinical features and treatment by streptozotocin,
Ann. Int. Méd., 1973, 1, 101.

40 - BRUMMELKAMP W.H.,
Coloration extemporanée du pancréas endocrine,
Presse Médicale, 1962, 70, 133.

41 - CARTER S.K. et BRODER L.E.,
Streptozotocin and métastatic insulinoma.
Ann. Intern. Méd., 1971, 445.

42 - CATELLIER C., RINGUET J., RIVIERE L. et PLAMONDON C.,
L'insulinome chez les personnes âgées,
Laval Médical., 1968, 39, 3, 197.

43 - CAVALLERO C., SOLCIA E., et SAMPIETRO R.,
Cytology of islet tumors and hyperplasia associated with the zollinger-Ellison syndrom,
Gut., 1967, 8, 172.

44 - CHAUSSAIN J.L., GUBLER J.P., CABANES J. et Coll.,
Hypoglycémie avec absence de cellules alpha du pancréas et crânio-pharyngiome,
Arch. Fr. Pédiat., 1971, 28, 647.

45 - CLOT J.P.,
Les tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes: diagnostic et traitement,
Vie Médicale, 1970, 51, 9, 1287.

46 - CLOT-PAIMBOEUF Cl.,
Les hypoglycémies organiques pancréatiques,
Cahiers d'anesthésiologie, 1969, 17, 4, 389.

47 - COCHRANE W.R. et PAYNE,
Familial hypoglycemia precipitated by amino-acides,
J. Clin. Invest., 1956, 35, 411.

48 - COMBS J.T., GRUNT J.A. et BRANDT S.K.,
Hematologic reaction to Diazoxide,
Pediatrics, 1967, 40, 90.

49 - CONN J.W. et SELTZER H.S.,
Spontaneous hypoglycemia,
Ann. J. Med., 1955, 19, 460.

50 - CORMIER J.M.,
Traitement chirurgical des adénomes langerhansiens,
Act.Hep.Gastro-enter.Hôtel Dieu, 1967, 3, 3.

51 - COULONJOU R., GRIFFE J., GOAS J.Y. et LEROY J.P.,
Adénomes langerhansiens hypoglycémiants à expression neuropsychiatrique chez un frère et une soeur,
Revue Neurol., 1971, 124, 177.

52 - CRAIN E.L. et THORN G.W.,
Functioning pancreatic islet cell adenomas,
Medicine, 1949, 28, 427.

53 - CROISIER J.C., AZERAD E. et LUBETSKI J.,
L'adénomatose polyendrocrinienne (syndrome de Wermer),
Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, 494.

54 - CUNNINGHAM Jr G.C.,
Tolbutamide tolerance in hypoglycemic children,
Amer. J. Dis. Child., 1964, 107, 417.

55 - DEBRY G.,et LAURENT J.,
Les hypoglycémies. Problèmes cliniques biologiques, étiologiques et thérapeutiques,
Revue du Praticien, 1972, 22, 25, 3339.

56 - DECOURT J. et DE GENNES J.L.,
Action du Diazoxide dans un cas grave d'hyperinsulinisme dû à un carcinome langerhansien opéré, mais compliqué de métastases hépatiques,
Bull. Acad. Nat. Medecine, 1966, 150, 604.

57 - DEPEYSTER F.A.,
Planning the appropriate operations for islet cell tumors of the pancreas,
Surg. Clin. North. Amer., 1970, 50, 133.

58 - DEROT M., ASSAN R. et KOPF A.,
Les polyadénomatoses endocriniennes : revue générale et observation d'un cas,
Ann. Med. Int., 1969, 120, 263.

59 - DEROT M., RAUTUREAU J. et RATHERY M.,
L'adénome langerhansien hypoglycémiant,
Presse Méd., 1965, 73, 4, 163.

60 - DEROT M., RAUTUREAU J., ASSAN R., RATHERY M. et TCHOBROUTSKY G.,
L'adénome langerhansien : étude clinique et biologique,
Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu, 1965, Flammarion Ed., 105.

61 - DEROT M., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G., ASSAN R. et RATHERY M.,
Insuline, glucagon et somatotrope plasmatiques dans quatre observations d'hypoglycémies par adénome langerhansien,
Marseille Med., 1967, 1, 1.

62 - DEUIL R., et TUGAYE A.,
Diagnostic des hypoglycémies. Problèmes quotidiens du diabète,
Laboratoires SERVIER.

63 - DEUIL R. et TUGAYE A.,
Le diagnostic de l'hypoglycémie par tumeur maligne,
Presse Médicale, 1967, 75, 43, 2178.

64 - DRASH A., et SCHULTZ R.,
Islet cell adenoma in childhood,
Pediatrics., 1967, 39, 59.

65 - DRASH A. et WOLFF F.,
Drug therapy in leucine sensitive hypoglycémia,
Metabolism, 1964, 13, 487.

66 - DRY J., et PRADALIER A.,
L'hypoglycémie des adénomes langerhansiens,
Journal des Agrégés, 1972, 5, 12, 437.

67 - EHRLICH M.R. et MARTIN J.M.,
Diazoxide in the management of hypoglycemia in infancy and childhood,
Amer. J. Dis. Child., 1969, 117, 411.

68 - EPSTEIN H.Y., ABRAMS R.M., BERANBAUM E.R. et LOCALIO A.,
Angiographie localisation of insulinomas : high reported success rate and two additional cases,
Ann. Surg., 1969, 169, 349.

69 - ERNESTI M., MITCHELL M.L., RABEN M.S. et GILBOA Y.,
Control of hypoglycemia with diazoxide and human growth hormon,
Lancet, 1965, 1, 628.

70 - FABIANI J.M.,
Les encephalopathies et les neuropathies hypoglycémiantes,
IMMEX., 1972, 1637.

71 - FAJANS S.S. et CONN J.W.,
Tolbutamide test as an adjunct in the diagnosis of fonctioning pancreatic islet cell adenoma,
J. Lab. Clin., 1959, 54, 811.

72 - FAYS J., LAURENT J., DROUIN P. et DEBRY G.,
L'exploration radiologique des tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes,
Diabète, 1969, 17, 3, 170.

73 - FILIPI C.J. et HIGGINS,
Diagnosis and management of insulinoma,
Amer.J.Surg., 1973, 125, 2, 231.

74 - FLOQUET J.,
Contribution à l'étude anatomo-pathologique des tumeurs du pancréas endocrine (Nésidioblastomes),
Thèse, Nancy, 1967, 330 pages.

75 - FLOYD J.C., FAJANS S.S., KNOPFF R.E. et CONN J.W.,
Plasma insulin in organic hyperinsulinism : comparative effects of tolbutamide, leucine and glucose,
J. Clin. Endocr., 1964, 24, 747.

76 - FLOYD J.C., FAJANS S.S. et Coll.,
Direct evidence that leucine induces release of pancreatic insulin,
Diabetes, 1965, 14, 439.

77 - FONKALSRUD E.W., DILLEY R.B. et LONGMIRE W.P.,
Insulin secreting tumors of the pancreas,
Ann. Surg., 1964, 159, 730.

78 - GAUTHIER J.,
Hypoglycémies tumorales pancréatiques : à propos de 13 observations (10 adénomes, 3 cancers), Thèse Lyon, 1966.

79 - GARCES L.Y., DRASH A. et HENNY F.M.,
Islet cell tumour in the neonate : studies in carbohydrate metabolism and therapeutic response, Pediatrics, 1968, 41, 4, 789.

80 - de GENNES J.L., JUNGERS P., SALTIEL H., MERCADIER M. et DECOURT J.,
Sur les méthodes de diagnostic des hypoglycémies par adénomes langerhansiens,
Presse Med., 1963, 71, 1708.

81 - de GENNES J.L., MERCADIER M., BERCOVICI J.P., ROSSELIN G. et TRUFFERT J.,
Contrôle thérapeutique prolongé par le diazoxide d'une hypoglycémie organique par adéno-carcinome langerhansien avec métastases hépatiques, Ann; Endocr., 1970, 31, 637.

82 - GRABER A.L., PORTE D. et WILLIAMS R.H.,
Clinical use of diazoxide and mechanism for its hyperglycemic effects,
Diabetes, 1966, 15, 143.

83 - GRABER A.L., PORTE D. et WILLIAMS R.H.,
Mecanism of diazoxide hyperglycemia,
Diabetes, 1965, 14, 450.

84 - GUERIS J., GUERIN B., SEGRESTAA J.M., CORNU P. et DENTAN M.,
Tumeurs hypoglycémiantes (étude radioimmunologique),
Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, 13, 808.

85 - GUINET P., POUSSET G., BIZOLLON Ch.,MAILLET P., FAGUER P., PATRICOT L. et LEUNG T.K.,
Un cas d'adénome langerhansien chez une diabétique triatée par sulfamides hypoglycémiants, Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu, 1972, 235.

86 - GUINET P., TOURNIAIRE J. et LEVRAT M.,
L'épreuve au Tobutamide intra-veineux,
Le Diabète, 1963, 11, 1, 69.

87 - HARRIS S.,
Hyperinsulinism and dysinsulinism,
J.A.M.A. 1924, 83, 729.

88 - HEPP J., MOREAUX J., BISMUTH H. et HERNANDEZ C.,
L'intérêt de l'artériographie sélective dans la chirurgie pancréatique,
Ann. Chir., 1966, 20, 465.

89 - HERNANDEZ C.,
Angiographie de l'adénome langerhansien hypoglycémiant,
Act. Hep. Gastro-enter. Hôtel Dieu, 1967, 3, 3.

90 - HERNANDEZ C. et BISMUTH V.,
Les signes artériographiques des affections pancréatiques,
Gazette Médicale, 1969, 76, 27, 5271.

91 - HERNANDEZ C. et HELENON ,
Les tumeurs pancréatiques langerhansiennes : exploration vasculaire,
J. Radiol. Electrol., 1967, 48, 339.

92 - HERR R.R., JALINKE H.K., et ARGOUDELIS A.D.,
Structure of streptozotocin,
J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 4808.

93 - HOOFT C., BOEDTS F. et VAN ACKER K.,
Le syndrôme de Wiedemann - Beckwith,
Ann. Ped., 1969, 16, 49.

94 - HOWARD J.M., MOSS N.H. et RHOADS J.C.,
Collective review :hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas with 398 recorded tumors,
Internat. Abstr. Surg., 1950, 90, 417.

95 - HOWLAND G., CAMBELL W.R. et MALTBY E.J.,
Dysinsulinism and coma due to islet cell tumor with operation and cure,
J.AM.A., 1929, 93, 674

96 - HUGUET C.,
Les adénomes langerhansiens hypoglycémiants,
Thèse Paris, 1966, 73 p.

97 - JACQUEMET P.,
Exploration radiologique du Pancréas,
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 1965, PARIS,
10, 635.

98 - JOYEUX R., COLIN R., MIROUZE J. et PASCAL E.,
Pancréatite aiguë récidivante sur pancréatite chronique : traitement par hémipancréatectomie gauche et anti-enzymes ; diabète aigu transitoire post-opératoire avec hypoglycémie et hypertension artérielle initiales,
J. Chir., 1963, 85, 149.

99 - LACY P.E.,
Electron microcopy of the beta cell of the pancreas,
J. Med., 1961, 31, 851.

100 - LAGUESSE E.,
Sur la formation des îlots de langerhans dans le pancréas,
Compte-rendu Soc. Biol., 1893, 45, 819.

101 - LANE M.A.,
The cytological characters of aries of Langerhans,
Amer. J. Anat., 1907, 7, 409.

102 - LANGERHANS P.,
Beitrage zur mikroscopische Anatomie der Bauchspeicheldrüse,
Ed. Berlin G. lange, 1869.

103 - LAROCHE G., FERRIS D., PRIESTLEY J., SCHOLTZ D. et DOCKERTY M.,
Hyperinsulinism : surgical results and management of occult functioning islet cell tumor ; review of 154 cases,
Arch. Surg., 1968, 96, 5, 763.

104 - LAROCHE C., REMY J.M., CAQUET R. et DESLIGNIERES S.,
Les adénomes langerhansiens,
Rev. Fr. Endocrinol. Clin., 1972, 13, 6, 483.

105 - LATASTE J. et NEVEUX J.Y.,
Les pancreatites chroniques avec hypoglycémie sévère (à propos d'une guérison par sphinctérotomie),
Presse Med., 1964, 72, 7, 389.

106 - LAURENT J.,
L'hypoglycémie tumorale. Aspects cliniques et biologiques,
Thèse Nancy, 1967, 402 p.

107 - LAURENT J. et DEBRY G.,
Les tumeurs insulaires hypoglycémiantes de l'adulte. Diagnostic biologique et radiologique,
Presse Méd., 1969, 77, 81.

108 - LAURENT J., FLOQUET J., et DEBRY G.,
Epidémiologie des tumeurs insulaires hypoglycémiantes : étude statistique de 850 cas publiés,
Vie Médicale, 1968, 49, 739.

Etude statistique des données anatomo-pathologiques de 850 cas de tumeurs insulaires hypoglycémiantes,
Vie Médicale, 1968, 49, 749.

109 - LECUDONNEC B.,VASILE N. et TUBIANA J.M.,
L'artériographie dans la patholgie digestive,
Revue de Médecine, 1972, 42, 2743.

110 - LEGER L., ABELANET R., PATEL J.C., BOUTEILLE M. et LEMAIGRE G.,
Tumeur mésenchymateuse, adénome langerhansien et accidents hypoglycémiques,
Presse Méd., 1966, 74, 5, 213.

111 - LEGER L., DENTAN Th., MOULLE P. et LEMAIGRE G.,
Prévention des fistules pancréatiques après exérèse d'un adénome langerhansien,
Presse Méd., 1969, 77, 14, 521.

112 - LEGER L., LEMAIGRE G. et MOULLE P.,
Chirurgie des hypoglycémies pancréatiques : 14 tumeurs langerhansiennes, 18 pancréatectomies de réduction,
Mem. Acad. Chir., 1965, 91, 687.

113 - LEGER L., et LEVI J.P.,
Adénomes langerhansiens et accidents hypoglycémiques,
J. Chir., 1961, 82, 401.

114 - LEGER L., et MAGDELEINE M.,
Exploration de l'équilibre glycémique par le test au Tolbutamide intra-veineux,
Presse Méd., 1962, 70, 51, 2455.

115 - LEGER L., MAGDELEINE M. et GILLOT R.,
Morphologie des îlots de langerhans dans les hypoglycémies pancréatiques non tumorales : justification de la pancréatectomie gauche,
Presse Med., 1962, 70, 313.

116 - LEGER L., MAGDELEINE M., LEMAIGRE G. et MOULLE P.,
Conduite à tenir quand à l'intervention, le Chirurgien ne trouve pas l'adénome langerhansien,
Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu, 1965, 141.

117 - LEGER L., MOULLE P. et LEMAIGRE G.,
Traitement chirurgical des hypoglycémies tumorales,
Actual.Physiol.Path.Fr., 1973, 221.

118 - LEGER L., ROUCAYROL J.C., NOUEL J.P., LENRIOT J.P. et TRIVELLINI G.,
Scintigraphie pancréatique : notre expérience à la lueur d'une centaine d'explorations,
Mém. Acad. Chir., 1967, 93, 17 et 521.

119 - LEGRE J., GUIEN Cl., CLEMENT J.P. et PIETRI H.,
Maladie de von Hippel-Lindau, cancer de la tête du pancréas, adénome langerhansien hypoglycémiant,
Presse Méd., 1968, 76, 40, 1911.

120 - LESTRADET H.,
La place du Tolbutamide en Pédiatrie,
Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu, 1962, PARIS, Flammarion Ed.

121 - LESTRADET H., DESCHAMPS L. et BILLAUD L.,
L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale chez l'enfant de 3 mois à 15 ans,
Arch. Franc. Med., 1967, 24, 801.

122 - LEUNG T.K., MALLURET J. et PLAUCHU M.,
Données cliniques biologiques et ultrastructurales d'un adénome langerhansien,
Revue Méd. Alpes Fr., 1973, 213, 119.

123 - LEUNG T.K., MALLURET J. et PLAUCHU M.,
Etude ultra-structurale d'un adénome langerhansien, mise en évidence au microscope électronique de grains insulinogènes,
Le Diabète, 1972, 20, 2, 69.

124 - LEVI J.P.,
Adénomes langerhansiens à l'exclusion des tumeurs malignes : à propos de 6 observations,
Thèse PARIS, 1960.

125 - LEVRAT M., MALLET-GUY P., BRET P., GRANDMOTTET P. et MICHOULIER J.,
Le diagnostic radiologique des tumeurs endocriniennes du pancréas par la stratigraphie axiale transverse : à propos de 2 observation "volumineux épithélioma, petit adénome langerhansien kystique",
Presse Méd., 1962, 70, 679.

126 - LINQUETTE M., FOSSATI P., GASNAULT J.P. et LUEZ G.,
Le test au chlorpropamide intra-veineux dans les hypoglycémies,
Lille Méd., 1964, 3, 9, 3.

127 - LOUBATIERES A., MARIANI M.M., ALRIC R., de MALBOSC (H., RIBES G. et CHAPTAL J.,
Pharmacodynamie et applications thérapeutiques d'un sulfamide hyperglycémiant : le diazoxide,
Revue de Médecine, 1967, 879.

128 - LOUBATIERES A., MARIANI M. et RIBES G.,
Bases expérimentales pharmacodynamiques et cliniques du traitement de l'hypoglycémie par le diazoxide,
Presse Méd. 1967, 75, 15, 725.

129 - LUBETZKI J.,
Physio-pathologie des hypoglycémies,
Revue du Praticien, 1972, 22, 25, 3331.

130 - LUBETZKI J. et DUPREY J.,
Enregistrement continu de la glycémie,
Revue du Praticien, 1968, 18, 4085.

131 - LUBETZKI J., et DUPREY J.,
Les hypoglycémies,
Actual. Physiol. Path. Fr., 1973, 221.

132 - MAC-MILLAN F. et SCHEIBE ,
Islet cell tumor of pancreas,
Amer. J. Surg., 1951, 82, 759.

133 - MAC-QUARRI I.,
Idiopathic spontaneously occuring hypoglycemia in infants,
Amer. J. Dis. Child, 1954, 87, 399.

134 - MALLET-GUY P.,
La pancréatectomie gauche :indications et technique ,
J. Chir., 1936, 67, 771.

135 - MALLET-GUY P. et BONNEFOY J.L.,
Les adénomes langerhansiens,
Encycl. Méd. Chir., 1962, Paris, Foie-pancréas, 7107.

136 - MARKS V. et SAMOLS E.,
Glucagon test for insulinoma. A cheminal study in 25 cases,
J. Clin. Path., 1968, 21, 346.

137 - MELANI F., RYAN W.G., RUBINSTEIN A.H. et STEINER M.D.,
Proinsulin secretion by a pancreatic beta cell adenoma,
New Engl. J. Med., 1970, 283, 713.

138 - MENGOLI L. et LE QUESNE L.P.,
Blind pancreatic resection for suspected insulinoma : a review of the problem,
Brit. J. Surg., 1967, 54, 9, 749.

139 - MERCADIER M., CLOT P. et CLOT J.P.,
Intérêt de l'artériographie sélective dans le diagnostic du carcinome langerhansien : à propos d'un cas,
Ann. Chir., 1967, 21, 666.

140 - MERCADIER M., CLOT J.P., MELLIERE D. et SHAFFIR M.,
Valeur de l'artériographie sélective dans le diagnostic des tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes,
Sem. Hôp. Paris, 1968, 28, 1875.

141 - MERCADIER M., CLOT J.P. et VAYRE,
Pancréatectomie totale pour tumeur langerhansienne hypoglycémiante,
Sem. Des Hôp., Ann. Chir., 1968, 32, 11/12,789.

142 - MEREU T., KASSOF A., et GOODMANN D.,
Diazoxide in the treatment of infantile hypoglycemia,
New Engl. J. Med., 1966, 275, 1455.

143 - MIGNON F.,
Les tumeurs insulaires du pancréas,
Concours Médical., 1970, 92, 18, 4043.

144 - MOREAUX J., HERNANDEZ C., HUGUET C., et HEPP J.,-
Les adénomes langerhansiens hypoglycémiants : à propos de leur diagnostic artériographique et de leur traitement chirurgical,
Presse Médicale, 1969, 77, 83.

145 - MOSS N.H. et RHOADS J.E.,
Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas,
Surgical diseases of the pancreas in "J. M. Howard et G.L. Jordan", 1960, Philadelphie, Lippincott ed.321.

146 - MOULLE P., Dosage continu de la glycémie au cours de la chirurgie de l'adénome langerhansien,
Nouvelle Presse Med., 1972, 1, 1101.

147 - MOULLE P. et LEMAIGRE G.,
Tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes,
J. Chir., 1968, 95, 3, 261.

148 - MURRAY-LYON I M., EDDLESTON AL.W.F., WILLIAMS R., BROWN M., HOGBIN B.M., BENNETT A., EDWARDS J.C. et TAYLON K.W.,
Treatment of multiple hormon producing malignant islet cell tumor with Streptozotocin,
Lancet, 1968, 75, 895.

149 - NAUDIN G.,
Les troubles psychiques au cours des pancréatopathies,
Concours Médical, 1969, 12, 5557.

150 - NICCHOLS A.G.,
Simple adenoma of the pancreas arising from an island of pancreas,
J. Med. Research, 1902, 8, 385.

151 - ODMAN P.,
Percutaneous selective angiography of the main bronche of the aorta : preliminary report,
Acta Radiol., 1956, 45, 1.

152 - OLIVE O.,
Hypoglycémie par hyperinsulinisme,
La Médecine Infantile, 1974, 81, 2, Maloine Ed.

153 - OLIVIER Cl., HELENON, EPFELBAUM, TOUMIEUX, FAVRE, RETTORI et BAUR O.,
Adénome langerhansien hypoglycémiant : l'image artériographique,
Presse Med., 1966, 74, 45,2313.

154 - OLSSON O.,
Angiography diagnosis of an islet coll tumor of the pancreas,
Acta. Clin. Scand., 1963, 126, 346.

155 - PAGLIARA A S,KARL I.E.,MOREY HAYMOND P.D.et KIPNIS D.M.,
Hypoglycemia in infancy and childhood,
J. Ped., 1973, 82, 558.

156 - PARKIN J.L., et TICE,
Hypoglycemia and fluctuating hearing loss,
Ann. Otol., 1970, 79, 992.

157 - PASQUIE M., JUSKIEWENSKI S.et ROCHICCIOLI P.,
Adénomes langerhansiens hypoglycémiants : à propos de 2 observations,
Chirurgie, 1972, 98, 256.

158 - PASSA Ph.,
Le syndrome hypoglycémique,
Revue de Médecine, 1973, 12, 831.

159 - PATEL J., et CORMIER J.M.,
Problèmes que posent au chirurgien les adénomes langerhansiens,
Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu, 1965, 135.

160 - PATEL J., WAJCNER G. et CORMIER J.M.,
Adénomes langerhansiens hypoglycémiants : données chirurgicales et anatomo-pathologiques,
Presse Méd., 1965, 73, 5, 223.

161 - PLAUCHU M., MALLURET J., GLEIZE J., HALLACQ A. et BIZOLLON C.A.,
Etude au long cours des sécrétions insuliniques dans 3 observations d'adénome langerhansien,
Le Diabète, 1972, 2, 61.

162 - PY J.L., GLEIZE J., BUSSY L. et PLAUCHU M.,
Etude anatomo-clinique des adénomes langehansiens,
Journal de Méd. de Lyon, 1973, 54, 213.

163 - RAUTUREAU J.,
Adénome langerhansien sécrétant,
Thèse, Paris, 1965.

164 - RAUTUREAU J.,
Les hypoglycémies,
Revue de Médecine, 1970, 42, 2475.

165 - ROCHICCIOLI P., DELSOL G., JUSKIEWINSKI S. et Coll.,
Insulinome langerhansien sécrétant : Etude clinique, biologique, artériographique et ultrastructurale d'une observation,
Arch. Fr. Pédiat., 1971, 28, 1041.

166 - ROSCH, et BRET,
Artériographie du pancréas,
Amer. J.Roentgen., 1965, 94, 182.

167 - ROSENBLOOM A.L. et Coll.,
Zinc glucagon in idiopathic hypoglycemia of infancy,
Amer. J. Dis. Child., 1966, 112, 107.

168 - ROSSELIN G.,
Dosage radio-immunologique de l'insuline humaine. Application à la physiopathologie chez l'homme,
Actual. Pgysiol. Pathol. Fr., 1973, 4, 55.

169 - ROSSELIN G.,
Hypoglycémies organiques d'origine pancréatique chez l'adulte,
Gazette Médicale de France, 1963, 70, 829.

170 - ROSSELIN G., ASSAN R., JACOBS G. et TCHOBROUTSKI G.,
Signes cliniques et biologiques des adénomes beta langerhansiens,
Actual. Hepato-Gastro-Enterol. Hôtel Dieu, 1967, 3, 3, 232.

171 - ROSSELIN G., ASSAN R. et FREYCHET P.,
L'épreuve à l'arginine dans l'exploration fonctionnelle endocrinienne,
Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu, 1967, 407.

172 - ROSSIER A. et LUSTOSA.,
Syndrome d'hypertrophie staturale avec macroglossie et omphalocèle (Syndrome de Wiedemann-Beckwith),
Ann. Ped., 1970, 17, 451.

173 - ROUJEAU J., AMOUROUX J., GALIAN A. et Coll.,
Tumeur pancréatique insulino-sécrétante à stroma amyloïde avec adénomes à cellule A : Histologie et ultrastructure,
Ann. Anat. Path., 1971, 16, 343.

174 - ROYER P.,
Exploration fonctionnelle des hypoglycémies de l'enfant et du nouveau né,
Revue du Praticien, 1969, 19, 9 bis, 1405.

175 - RUBIN A.A., ROTH F.E., TAYLOR M.M. et ROSENKILDE H.,
Pharmacology of diazoxide, an antihypertensive, non-diurétic benzothiadiazine,
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1962, 136, 344.

176 - SADOFF L.,
Effects of streptozotocin in a patient with islet cell carcinoma,
Diabètes, 1969, 18, 675.

177 - SAGER, BARTHELME, COBLENTZ et FORSTER,
Hypoglycémie spontanée par adénome langerhansien du pancréas traité par résection paratotale du pancréas,
Strasbourg Médical, 1967, 18, 1, 41.

178 - SALINAS E.D., MANGURTEN H., ROBERTS S., SIMON W. et CORNBLATH M.,
Functioning islet cell adenoma in the newborn,
Pédiatrics, 1968, 41, 3, 646.

179 - SAMOLS E. et MARKS V.,
Insulin assay in insulinomas,
Brit. Med. J., 1963, 1, 507.

180 - SAMOLS E., et MARKS V.,
The treatment of hypoglycemia with diazoxide,
Proc. Roy. Soc. Med., 1966, 59, 9, 811.

181 - SARIC R., MOREAU F. et Coll.,
Le traitement prolongé des hypoglycémies sévères par le diazoxide,
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1974, 50, 22, 1497.

182 - SCHNELLE N., MOLNAR G.D., FERRIS D.O., ROSEVEAR J.W. et MOFFITT E.A.,
Circulating glucose and insulin in surgery for insuloma,
J. of American Med. Association, 1971, 217,1072.

183 - SCHOLZ D.A., REMINE W.H. et PRIESTLEY J.T.,
Hyperinsulinism : Review of 95 cases of functioning pancreatic islet cell tumors,
Proc. Staff. Meet. Mayo.Clinic.,1960, 35, 545.

184 - SCHREIBMAN E.,
Metastatic insulinoma treated with streptozotocin,
Ann. Intern. Med., 1971, 74, 399.

185 - SCHWARTZ J.F. et Coll.,
Islet cell adenomatosis and adenoma in an infant,
J. Pediat., 1971, 79, 232.

186 - SELTZER H.S. et ALLEN E.W.,
Hyperglycemia and inhibition of insulin secretion during administration of diazoxide and trichlormethiazide in man,
Diabètes, 1969, 18, 19.

187 - SENDRAIL M.,
Diagnostic des hypoglycémies chroniques et indications therapeutiques,
Revue du Prat., 1957, 7, 2845.

188 - SOMMELET J. et RESSOT M.,
Quatre adénomes langerhansiens,
Mem. Acad. Chir., 1965, 91,999.

189 - SSOBELOW L.W.,
Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauspreicheldrüse,
Wirchow path. anat., 1902, 168, 91.

190 - STANLEY M.M. et MARKS V.,
Streptozotocin treatment of malignant islet cell tumor,
Brit. Med. J., 1970, 3, 5722, 562.

190bis- STEFANINI P.,
Tumeurs hypoglycémiantes langerhansiennes,
Chirurgie, 1973, 99, 530.

191 - STEINER D.F.,
La pro-insuline,
Revue TRIANGLE, Lab. Sandoz, 12, 4, 283-295.

192 - TABACHNIK I.A., GUBELKIAN A., SEIDMANN F. et BLOOMFIELD B.S.,
Effects of a benzothiadiazine, diazoxide, on carbohydrate metabolism,
Diabètes, 1964, 13, 408.

193 - TAVERNIER J., DELORME G., LAFITTE J., TESSIER J. et BELLET M.,
Apports de l'angiographie coeliaque et mésentétique à la radiologie pancréatique,
J. Radiol. Electrol., 1969, 50, 12, 867.

194 - TAYLOR K.W., SCHWARTZ T.B., ZANNINI J.J. et RYAN W.G.,
Streptozotocin treatment for metastatic insulinoma,
Arch. Int. Med., 1970, 126, 654.

195 - TEITELBAUM M.H., BRANDOME J.G., BENNE H., BONNEAU et CESARINI,
Tumeur hypoglycémique extra-pancréatique associée à un nésidioblastome pancréatique,
Diabète, 1969, 17, 251.

196 - THERVET F., PATRI B., CROZ A., DAVID H., BERNARD S. et RAMBERT P.,
Adénome langerhansien et épreuve au diazoxide intra-veineux,
Ann. Endocr., 1969, 30, 4, 579.

197 - THIERY J.P. et BADER J.P.,
Ultrastructure des îlots de langerhans du pancréas humain normal et pathologique,
Ann. Endocrinol., 960, 27, 625.

198 - TOURNIAIRE J., GUINET P., MAILLET P., BACHELOT I. BIZOLLON C.A. et SANGALAS G.,
Association d'une hypoglycémie par adénome langerhansien et d'une hyperparathyroïdie par hyperplasie glandulaire,
Le Diabète, 1970, 243.

199 - TUGAYE A., BOUVIER, RENDU, CORMIER J. et DEUIL R.,
Adénome langerhansien : choix des explorations nécessaires et suffisantes pour le diagnostic et le traitement,
Ann. Med. Indt., 1971, 122, 11, 1091.

200 - TUGAYE A. et DEUIL R.,
Hypoglycémies fonctionnelles et tumorales de l'adulte,
Concours Médical, 1970, 92, 14, 3123.

201 - UNGER R.H. et MADISON,
The intraveinous tolbutamide response test in the diagnosis of mild diabetes,
J. of Clin. Invest., 1958, 37, 627.

202 - VACHON A., NOTTER A., GAUTHIER J. et TETE R.,
Adénome langerhansien et grossesse : à propos de deux observations,
Lyon Méditerranée Médical, 1970, 6, 54, 7.

203 - VAGUE J., CODACCIONI J.L., BERNARD P.M., SIMONIN R., LIEUTAND et HARTER M.,
Deux cas de nésidioblastomes du pancréas : étude clinique, biologique et anatomique,
Marseille Méd., 1965, 132, 45.

204 - VITAL C., PICARD J., ARNE, AUBERTIN et Coll.,
Etude anatomo-clinique de 3 cas d'encéphalopathies hypoglycémiques,
Le diabète, 1967, 15, 291.

205 - WARREN R.W.,
Islet cell tumors and hyperinsulinism,
Surg. Clin. North. Amer., 1962, 42, 709.

206 - WARREN S., LE COMTE P.M. et LEGG M.A.,
The pathology of diabetes mellitus,
Lea and Febiger. Ed., 1966, 4ème Ed. Philadelphia, 382.

207 - WARTER J., GILLET B., WERYHA A., MAGBE P. et SIMLER M.,
Hypoglycémie due à un insulinome compliqué de métastases hépatiques. Excellents résultats après vingt mois de traitement par le Diazoxide.
Ann. Med. Int., 1970, 121, 927.

208 - WARTER J., PHILIPPIDES D., GILLET B., WERYHA A. et MEKNINI B.,
Insulinome compliqué d'une métastase cérébrale récidivante, après la suppression pendant 34 mois, grâce au Diazoxide, de toute manifestation hypoglycémique. Effets d'un traitement à la streptozotocine ; disparition des métastases hépatiques,
Ann. Méd. Inter., 1973, 124, 10, 729.

209 - WERMER P.,
Genetic aspects of adenomatosis of endocrin glands,
Amer. J. Med., 1954, 16, 363.

210 - WHIPPLE A.O. et FRANTZ,
Adenoma of islet cells with hyperinsulinism : a review,
Ann. Surg., 1935, 101, 1299.

211 - WHITE T.T. et KAVLIE H.,
Hormon producing pancreatic islet cell tumors and hyperplasia,
Acta Chir. Scand., 1972, 138, 809.

212 - WILDER L.U., ALLAN et POWER,
Carcinoma of the islands of pancreas : hyperinsulinism and hypoglycemia,
J.A.M.A., 1927, 89, 348.

213 - WOLFE W.G., MULLEN D.C. et SILVER D.,
Insulinomas of the pancreas : use of the tolbutamide test, arteriography and Selenium scan in modern diagnosis,
Arch. Surg., 1972, 104, 56-59.

214 - YALOW R.S. et BERSON S.A.,
Dynamics of insulin secretion in hypoglycemia,
Diabetes, 1965, 14, 341.

215 - YALOW R.S. et BERSON S.A.,
Immuno assay of endogenous plasma insulin in man,
J. Clin. Invest., 1960, 39, 1157.

--oOo--

Editions BERGERET, 71/73, rue Leyteire - 33000- BORDEAUX-
Tel.(56) 91.12.59.